Aus dem Tropenmedizinischen Institut
der Universität Tübingen
Kommisarischer Direktor: Professor Dr. med. W. Höfler

DER AKTUELLE STAND DER KENNTNISSE ÜBER DAS FAMILIÄRE MITTELMEERFIEBER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dieter Peter Kern
aus Döbern

1983

UNIV.
LEIDEN
NBL

Aus dem Tropenmedizinischen Institut
der Universität Tübingen
Kommisarischer Direktor: Professor Dr. med. W. Höfler

DER AKTUELLE STAND DER KENNTNISSE ÜBER DAS FAMILIÄRE MITTELMEERFIEBER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dieter Peter Kern
aus Döbern

1983

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Höfler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Dölle

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

DANK

An dieser Stelle gilt mein herzlicher Dank Herrn Professor Dr. W. Höfler, Tübingen, für anregende und kritische Unterstützung der Arbeit.

D. P. Kern
Tübingen, im Januar 1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0078

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Definition	2
III.	Geschichtlicher Rückblick	3
IV.	Vorkommen	4
V.	Vererbung	5
VI.	Das klinische Bild	6
VI.1.	Verlauf	6
VI.2.	Alter und Geschlecht	6
VI.3.	Symptomatologie	6
VI.3.1.	Die abdominelle Attacke	8
VI.3.2.	Die thorakale Attacke	10
VI.3.3.	Die Gelenkattacken	10
VI.3.4.	Attacken mit erysipelähnlichem Erythem	11
VI.3.5.	Fieberattacken ohne Lokalsymptome	11
VI.3.6.	Frequenz, Intensität, Lokalisation und Art der Attacken	12
VI.3.7.	Die Attacken beeinflussende Faktoren	12
VI.3.8.	Klinische Begleitbefunde der Attacken	13
VI.4.	Komplikationen	13
VI.5.	Amyloidose	15
VI.5.1.	Vorkommen	15
VI.5.2.	Klinisches Bild der Amyloidose	17
VI.5.3.	Beziehungen zwischen Attacken und Amyloidose	18
VII.	Diagnose	20
VII.1.	Diagnostische Kriterien	20
VII.2.	Laboratoriumsdiagnostik	21
VII.3.	Diagnose der Amyloidose	24
VII.4.	Das Wesen des Amyloids	24
VIII.	Patho-histologie	25
IX.	Prognose	26
X.	Differentialdiagnostische Überlegungen	27

UNIV. LEIDEN BIBL.

		Seite
XI.	Therapie	28
XI.1.	Allgemeines	28
XI.2.	Colchicin-Therapie	29
XI.2.1.	Langzeitige Colchicin-Therapie	29
XI.2.2.	Intermittierende Colchicin-Therapie	33
XI.2.3.	Colchicin-Therapie und Amyloidose	33
XI.2.4.	Wirkungsmechanismus von Colchicin	34
XI.2.5.	Wirkungsmechanismus von Colchicin bei FMF	35
XI.2.6.	Nebenwirkungen der Colchicin-Therapie	35
XI.3.	Alternative Behandlung	36
XI.4.	Behandlung der Niereninsuffizienz	37
XII.	Ätiologie und Pathogenese	38
XIII.	Zusammenfassung	40
XIV.	Literaturverzeichnis	44

I. EINLEITUNG

Tourismus und die vermehrte Zuwanderung von Gastarbeitern - besonders aus mediterranen Gebieten - in die Bundesrepublik Deutschland und in andere Industrieländer führen dazu, daß in diesen Ländern auch Krankheiten beobachtet werden, die bei der einheimischen Bevölkerung unbekannt sind. Zu diesen Krankheiten gehört auch das relativ seltene familiäre Mittelmeerfieber (BRASS et al. 1976, VAN DEN BERG UND FRENKEL 1978, HOEFNAGEL und NAUTA 1978, TORSTENSOON 1978).

Die vorliegende Arbeit, der zahlreiche Publikationen aus medizinischen Zeitschriften zugrunde liegen, soll einen zusammenfassenden Bericht über den aktuellen Stand der Kenntnisse über das familiäre Mittelmeerfieber wiedergeben.

II. DEFINITION DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

"Familial Mediterranean Fever (FMF) is a genetic disorder, restricted to certain ethnic groups and marked by sporadic appearance of acute attacks and the insidious development of amyloidosis".
(nach SOHAR et al. 1967)

Das familiäre Mittelmeerfieber, auch bekannt unter folgenden Synonyma:
periodische Peritonitis (REIMANN 1954, 1979),
gutartige paroxysmale Peritonitis (SIEGAL 1945),
familiäre paroxysmale Polyserositis (SIEGAL 1964),
familiäre rekurrierende Polyserositis (PRIEST und NIXON 1959),
rekurrierende Polyserositis (RACHMILEWITZ 1959, ELIAKIM 1970),
Armenische Krankheit (SHAMMAA 1957),
Siegal-Cattan-Mamou Syndrom (BICKEL und LASSERRE 1957),
"la maladie périodique" (MAMOU und CATTAN 1952, 1970, SIGUIER 1953) u.a.,

ist ein Syndrom, und gehört zu der Gruppe der Erbkrankheiten, die als die "periodischen Krankheiten" bezeichnet werden:

1. Periodische Arthropathie (Hydrarthrosis intermittens)
2. Periodische Ödeme (Quincke'sches Ödem, angioneurotisches Ödem)
3. Periodisches Fieber (Ätiocholanolon-Fieber)
4. Periodische Myelodysplasie (periodische Neutropenie)
5. Periodische Pankreatose
6. Periodische Paralyse (familiäre periodische Paralyse)
7. Periodische Purpura (Schönlein-Henoch Purpura, anaphylaktoide Purpura)
8. Periodisches Erbrechen (zyklisches Erbrechen)

III. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

Bereits 1945 wies SIEGAL erstmalig auf die besondere Eigenart eines Krankheitsbildes hin, das er als "benign paroxysmal peritonitis" bezeichnete. Dasselbe Leiden erkannten HELLER und Mitarbeiter (1955) als nosologische Einheit und prägten dafür den Namen "familiäres Mittelmeerfieber". Gleichzeitig und teilweise schon früher findet man in der Literatur Berichte über unterschiedliche Krankheitsbilder, die mit rezidivierenden Fieber- und Schmerzattacken einhergingen, und die von mehreren Autoren unabhängig voneinander beschrieben wurden. Der erste sicher hierzu gehörende Fall wurde von ALTHAUSEN et al. (1937) in einer Arbeit "The false acute abdomen" veröffentlicht. Weitere Fälle finden sich in den Berichten von REIMANN (1948, 1951) unter dem Sammelbegriff "Periodic disease", bei französischen Autoren (MAMOU 1952, CATTAN 1951, SIGUIER 1953 u.a.) unter "La maladie périodique", und bei zahlreichen anderen Autoren unter verschiedenen Bezeichnungen (vgl. Seite 2). In Libanon wurde die Erkrankung bekannt unter dem Namen "Armenian disease" (SHAMMAA 1957). SCHAR und Mitarbeiter (1961, 1967, 1969) führten in Israel genaue genetische Studien durch, und GOLDINGER (1972) erzielte erstmalig signifikante Therapieerfolge mit Colchicin. Die ersten Fallbeschreibungen in der deutschen Literatur stammen von KLEIN und POHLE (1972) sowie BRAUS und Mitarbeitern (1976). In der Weltliteratur sind bis heute mehr als 1000 Fälle von familiärem Mittelmeerfieber publiziert worden.

IV. VORKOMMEN DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

Das familiäre Mittelmeerfieber ist, entgegen der früheren Meinung, nicht geographisch auf bestimmte Regionen um das Mittelmeer und den Nahen Osten beschränkt, sondern tritt gehäuft familiär bei Angehörigen bestimmter ethnischer Gruppen in diesen und anderen Gebieten auf. Die stärkste Gruppe bilden zahlenmäßig die Juden, gefolgt von Armeniern, Arabern und neuerdings Türken (SOHAR et al. 1967, REIMANN et al. 1954, EHRENFELD et al. 1961, SIEGAL 1964, SCHWABE und PETERS 1974, HAMED et al. 1971, HASSAN et al. 1974, BAKIR et al. 1975, ÖZER et al. 1971, SÖKMEN und ÖZDEMIR 1972). Darüber hinaus sind Einzelfälle bekannt auch bei anderen ethnischen Gruppen, wie Italienern (CATTAN 1954, BRICK et al. 1951, REICH et al. 1970, ZUCCHELLI et al. 1970, GEMME et al. 1976), Griechen (ECONOMOPOULOS et al. 1976, SCHWABE et al. 1977), Spaniern (SISO et al. 1977), Franzosen (MAMOU 1956, MONNET 1956, CHAQUAT et al. 1977), Schweden (BERGMAN et al. 1968), Holländern (SCHOLTEN et al. 1971, FOX et al. 1960), Dänen (HANSEN et al. 1979) u.a.

SOHAR et al. (1967) fanden anhand von 357 FMF-Fällen in der Literatur folgenden prozentualen Anteil der ethnischen Gruppen: 57 % Juden, 27 % Armenier, 10 % Araber, 6 % anderer Gruppen.

Bei der jüdischen Bevölkerung in Israel wird bevorzugt die Gruppe der Sephardim befallen, bei den US-Juden dagegen die Gruppe der Aschkenasim (SOHAR et al. 1967, SIEGAL 1964).

Anmerkung: Ungefähr die Hälfte der Juden in Israel gehört der Gruppe der Aschkenasim (mittel- und osteuropäische Juden), die andere der Nicht-Aschkenasim an. Unter der letzten bilden die sephardischen Juden die Mehrheit. Sie sind die Nachkommen der im 15. Jahrhundert aus Spanien

ausgewanderten Teile dieses Volkes, sie blieben weitgehend abgesondert, da sie praktisch jeweils nur untereinander heirateten (SHEBA 1971, COHEN 1971).

V. VERERBUNG DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

Aus den von SOHAR und Mitarbeitern (1961, 1967, 1969) durchgeführten genauen genetischen Studien bei mehreren hundert Familien mit FMF-Erkrankten geht hervor, daß das familiäre Mittelmeerfieber autosomal rezessiv vererbt wird. Sie berechneten für die Population der sephardischen Juden in Israel die minimale Häufigkeit des Vorkommens eines homozygoten Erkrankten auf etwa 1:2000, und die eines heterozygoten Krankheitsträgers auf 1:22.

Aus weiteren Untersuchungen von HELLER und Mitarbeitern (1961) geht hervor, daß die hierbei auftretende Amyloidose, unabhängig vom Merkmal familiäres Mittelmeerfieber, ebenfalls autosomal rezessiv vererbt wird. Hierfür sprechen insbesondere Beobachtungen, daß in Familien mit typischem Befall an familiärem Mittelmeerfieber einzelne Familienangehörige gefunden wurden, bei denen lediglich eine Amyloidose ohne Fieber und Schmerzattacken , und auch keine andere zur Amyloidose führende Erkrankung nachgewiesen werden konnte (BLUM et al. 1962, HURWICH et al. 1970, LENDER 1974, ADAM 1973, NAFFAH et al. 1975).

VI. DAS KLINISCHE BILD DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

VI.1. Verlauf

Im klinischen Manifestationsbild unterscheidet man den Symptomenkomplex, der dem familiären Mittelmeerfieber zugrunde liegt, und die Amyloidose.
Nach SOHAR et al. (1967) lassen sich dem klinischen Verlauf nach zwei voneinander unabhängige phänotypische Varianten unterscheiden: Der Phänotyp I, die häufigste Form, charakterisiert durch das Erscheinen von Fieber- und Schmerzattacken vor der Amyloidose, und der seltene Phänotyp II, bei dem die Amyloidose das erste, oft aber auch das einzige Krankheitssymptom ist (BLUM et al. 1962).

VI.2. Alter und Geschlecht

Das familiäre Mittelmeerfieber manifestiert sich in der Regel in der frühen Kindheit oder im Jugendalter. Über 2/3 aller Fälle werden vor dem 20. Lebensjahr klinisch manifest (vgl. Abb. 1). Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr. Männer werden im Verhältnis 3:2 häufiger befallen als Frauen.

VI.3. Symptomatologie

Der typische Symptomenkomplex, der dieser Erkrankung zugrunde liegt, ist gekennzeichnet durch kurzdauernde, in unregelmäßigen Abständen wiederkehrende Fieberanfälle, begleitet von heftigen, schmerzhaften Manifestationen im Bereich des Abdomens (Peritonitis) und/oder des Thorax (Pleuritis) und/oder der Gelenke (Synovitis) und/oder der Haut (erysipelähnliche Erytheme).

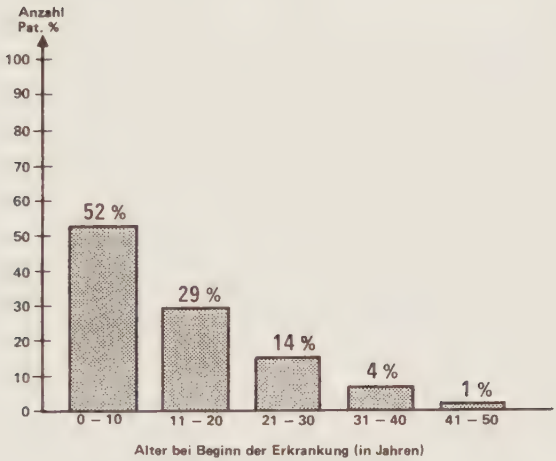

Abb.1. Prozentuale Verteilung des Manifestationsalters von Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (n = 1097). Die Zahlen wurden errechnet aus den Angaben folgender Studien: SOHAR et al. 1967, SIEGAL 1964, SCHWABE und PETERS 1974, ARMENIAN und KHACHADURIAN 1973

Die typische Schmerzattacke, unabhängig von ihrer Art, hat paroxysmalen Charakter, beginnt abrupt aus voller Gesundheit, erreicht ihr Maximum nach 6 bis 12 Stunden und ist nach 24 bis 48 (72) Stunden wieder beendet. Im Anschluß daran kommt es zur kompletten Rückbildung des gesamten akuten Krankheitsbildes, und der Betroffene ist bis zum Auftreten der nächsten Attacke völlig beschwerdefrei. Dieser spontane Rückgang der akuten Symptomatik ist ein charakteristisches Zeichen dieser Erkrankung. Jede Schmerzattacke geht immer mit einem Fieberschub einher, der häufig bis 40°C ansteigt, meist jedoch Werte zwischen 38° und 39°C erreicht. Das Fieber beginnt zugleich mit oder folgt der Attacke nach und sinkt zu Norm ab, bevor diese zu Ende ist.

Die Tabelle 1 gibt die zu erwartende Symptomhäufigkeit wieder, wie sie von mehreren Autoren, die unterschiedliche ethnische Gruppen beschreiben, gefunden wurde.

Kurze Beschreibung der einzelnen Symptome in Anlehnung an SIEGAL (1964), SOHAR et al. (1967), SCHWABE und PETERS (1974), HELLER et al. (1958, 1966), REIMANN et al. (1954), WOLFF (1978):

VI.3.1. Die abdominelle Attacke

Sie ist das häufigste und dominierende Symptom und wird in über 95 % aller Fälle beobachtet. Sie verläuft meist unter dem Bilde eines akuten Abdomens mit heftigen Leibschmerzen, beginnend in einem der unteren Quadranten oder dem Epigastrium und rascher Ausbreitung auf den ganzen Bauch. Dieser ist aufgetrieben, oft mit harter Abwehrspannung. Darmgeräusche sind nur schwerlich zu hören, oder fehlen ganz. Übelkeit und Erbrechen werden ebenfalls oft gesehen. Nachdem die Attacke nach 1 bis 2 Tagen vorbei ist, verschwinden alle klinischen Zeichen des akuten

Symptomhäufigkeit	A (n=470)	B (n=120)	C (n=100)	D (n=50)	E (n=30)	F (n=20)
Fieber	100 %	96 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Abdominelle Attacken ..	95 %	97 %	96 %	98 %	93 %	95 %
Thorakale Attacken	40 %	78 %	87 %	68 %	60 %	50 %
Gelenkattacken	75 %	66 %	37 %	24 %	47 %	35 %
Attacken mit erysipel-.						
ähnlichen Erythemen ...	50 %	20 %	8 %	10 %	7 %	0 %
Amyloidose	26,5 %	8 %	0 %	2 %	0 %	60 %

Autor:

A SOHAR et al. (1967). 455 sephardische Juden, 10 aschkenasische Juden und 5 Araber (sog. Tel-Hashomer Studie in Israel)

B ARMENIAN und KHACHADURIAN (1973). Libanon-Armenier 53, moslemische Araber 34, christliche Araber 9, Syrer 4, Angehöriger anderer ethnischer Gruppen 20

C SCHWABE und PETERS (1974). 100 US-Armenier

D SIEGAL (1964). 49 US-Juden (45 aschkenasische und 4 sephardische) und 1 Malteser

E LEHMAN et al. (1978). 22 US-Armenier, 3 sephardische Juden, 5 Angehöriger anderer ethnischer Gruppen

F ÖZER et al. (1971). 20 Türken

Tab.1. Vergleich der typischen Symptomhäufigkeit des familiären Mittelmeerfiebers bei mehreren Autoren.

Zustandes, und die Patienten fühlen sich wohl und sind bis zum Erscheinen der nächsten Attacke völlig beschwerdefrei. Dieser akute Zustand, den schon 1937 ALTHAUSEN et al. treffend als "the false acute abdomen" bezeichneten, verleitet oft zur Laparotomie (vgl. Tab. 2).

VI.3.2. Die thorakale Attacke

Die thorakale Attacke ist das zweithäufigste Symptom (40-87 %) und tritt klinisch auf als eine akute einseitige (unilaterale) Pleuritis mit stechenden Brustschmerzen im Bereich der unteren Thoraxhälfte. Diese strahlen im weiteren Verlauf in eine oder beide Schultern aus und werden durch tiefes Atmen verstärkt. Die Abwesenheit von typischen Pleurareiben führt oft zu der Diagnose einer "Pleurodynie" (SIEGAL 1964). Gelegentlich geht dieser Anfall einer abdominellen Attacke voraus oder folgt ihr nach, dann ergibt sich das Bild einer Pleuroperitonitis (SIEGAL 1964, MANCINI 1972, PRYCR et al. 1971).

VI.3.3. Die Gelenkattacken

Die Gelenkattacken sind das dritthäufigste Symptom (35-75 %). Sie beginnen an einem oder mehreren der großen Gelenke und variieren in ihrer Symptomatik von milder Arthralgie bis zu akuter Arthritis. Das befallene Gelenk ist dann schmerzhaft geschwollen, gerötet und weist oft einen Erguß auf. Der Häufigkeit nach betroffen sind: Knie-, Knöchel-, Hüft-, Hand-, Schulter- und Ellenbogengelenke; aber auch Sakroiliakal- und Temporomandibulargelenke können involviert sein (SIMON et al. 1976, BRODEY und WOLFF 1975, LEHMAN et al. 1978, LEJEUNE et al. 1975, COOKSEY und GIRARD 1979).

In der Regel kommt es nach Beendigung dieser Attacken zu Spontanremissionen in den befallenen Gelenken. In etwa 5 % folgen allerdings längerdauernde Gelenkbeschwerden, die Wochen bis Monate persistieren (protracted attacks) und bei fehlerhafter Behandlung zur Deformierung der Gelenke führen können, im allgemeinen aber bei entsprechender physikalischer Therapie verschwinden, ohne Residuen zu hinterlassen. Ein kennzeichnendes Merkmal der FMF-Arthritis ist überhaupt, verglichen mit Arthropathien anderer Genese, neben der Seronegativität eine ausgesprochene Reversibilität (HERNESS und MAKIN 1975, HOLLANDER 1972, SNEH et al. 1977, STEIN et al. 1975).

VI.3.4. Attacken mit erysipelähnlichen Erythemen

Sie werden nicht so häufig beobachtet (8-50 %) und sind charakterisiert durch scharf begrenzte, leicht erhabene, meist solitär auftretende Hautrötungen von etwa 6-20 cm Durchmesser. Sie sind hauptsächlich an den unteren Extremitäten lokalisiert unter Bevorzugung der Knöchelgegend, wobei die Hautstellen dort überwärmt und druckschmerzhaft sind. Diese Hautläsionen, die oft einer oberflächlichen Thrombophlebitis ähneln, sind selten das einzige Symptom im Rahmen einer FMF-Fieberattacke; gewöhnlich treten sie mit anderen, vor allem mit den Gelenkattacken zusammen auf (AZIZI und FISCHER 1976, WOLFF 1978).

VI.3.5. Fieberattacken ohne Lokalsymptome

Sie können manchmal auch die alleinige Manifestation des familiären Mittelmeerfiebers sein (3-6 %) und sind durch rasche Fieberanstiege, häufig bis 40 °C, und eine Dauer von 12-36 Stunden gekennzeichnet. Sie wurden von MAMOU und CATTAN (1952) als "pseudo-palustre" bezeichnet und stellen ein erhebliches differentialdiagnostisches Problem dar.

VI.3.6. Frequenz, Intensität, Lokalisation und Art der Attacken

Die Attacken, unabhängig von ihrer Art, können sich in verschiedenen Zeitabständen wiederholen. Die Intervalle zwischen den einzelnen Anfällen sind sowohl von Fall zu Fall als auch beim einzelnen Patienten wechselnd; in den allerschwersten Fällen können sie lediglich Tage betragen — ein sog. Status peritoniticus ist in diesem Zusammenhang beschrieben (FERRAND und WILDOCHER 1954, SIEGAL 1964) —, in leichteren Fällen auch Jahre — spontane Remissionen von 5, 11, 16 und 25 Jahren sind bekannt (PRIEST und NIXON 1959, SCHWABE und PETERS 1974). In der Mehrzahl der Fälle variiert aber die Anfallhäufigkeit von 1mal wöchentlich bis 1mal jährlich; eine Periodizität, d.h. regelmäßige Abstände zwischen den Attacken, ist für dieses Krankheitsbild deshalb nicht charakteristisch (SOHAR et al. 1967, SCHWABE und PETERS 1974, ARMENIAN et al. 1973, SCHWABE et al. 1977, WOLFF 1978).

Auch die Intensität, die Lokalisation und die Art der Anfälle können von Fall zu Fall und beim einzelnen Patienten wechseln (SOHAR et al. 1967).

VI.3.7. Die Attacken beeinflussende Faktoren

Unter den die Auslösung einer typischen Attacke begünstigenden Faktoren werden genannt: Anstrengende körperliche Aktivitäten (Fußballspiel, Holzhacken, schnelles Gehen, Laufen), Streßerlebnisse (Ärger, Angst, Kummer), Kälteexposition, fette Mahlzeiten und Menstruation. Die Schwangerschaft und die Einnahme von Ovulationshemmern wirken sich hemmend auf die Häufigkeit der Attacken aus (HELLER et al. 1955, SCHWARTZ 1960, SOHAR et al. 1967, EHRENFELD und POLISHUK 1970, SCHWABE und PETERS 1974).

VI.3.8. Klinische Begleitbefunde der Attacken

Im Rahmen der Attacken können vereinzelt auch Affektionen anderer Organe beobachtet werden. Beschrieben sind: Perikarditis (GALE und LEVIN 1963, ELIAKIM und EHRENFELD 1961, RAVIV et al. 1968, HOLLANDER 1972, ZEMER et al. 1977); Splenomegalie (HELLER et al. 1959, SIEGAL 1964); Lymphadenopathie (SCHWABE und PETERS 1974, SIEGAL 1964); Hautveränderungen: Urtikaria (BAUMAL und KANTOR 1961, SCHAR et al. 1967), Periarteritis nodosa (BONAN 1955, DOR et al. 1979), Erythema nodosum (AZIZI und FISCHER 1976) u.a.; Augenhintergrundveränderungen (MICHELSON et al. 1959, BOUCHAT et al. 1970); Orchitis (EHRENFELD et al. 1961); Meningitis (NUGENT 1966); Myalgien (SCHWABE und PETERS 1974); idiopathische Epilepsie (SIEGAL 1964); Depressionen (CHRISTODOULOU et al. 1979); Hämaturie, manchmal begleitet von schmerzhafter Miktion, oft als Zeichen einer gleichzeitig bestehenden akuten oder chronischen Glomerulonephritis (MILLER et al. 1976, SOHAR et al. 1967, SIEGAL 1964, OZDEMIR et al. 1969, ELIAKIM et al. 1970, SCHWABE und PETERS 1974, HOEFNAGEL und NAUTA 1978).

VI.4. K o m p l i k a t i o n e n

Die früher übliche Einnahme großer Mengen von Analgetika zur Behandlung der Schmerzsymptomatik, sowie psychosoziale Anpassungsschwierigkeiten, die häufig bei Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber gesehen wurden, führten oft zur Entstehung von psychischen Störungen, wie Depressionen, Suizidalität und Medikamentenabusus (WOLFF 1974, SCHWABE und PETERS 1974, RAPPAPORT et al. 1979, STAHL et al. 1979, CHRISTODOULOU et al. 1979).

Einen anderen Aspekt stellt die für das familiäre Mittel-

meerfieber typische Abdominalsymptomatik dar, die unter dem Eindruck eines "akuten Bauches" oft zur Laparotomie Anlaß gibt (BRICK und CAJIGAS 1951). SCHWABE und PETERS (1974) fanden in einer Serie von 100 Patienten 55, die sich bis zur Diagnosestellung eines familiären Mittelmeerfiebers einer oder mehreren Operationen unterzogen hatten (vgl. Tab. 2).

Das Vorkommen von Sterilität in der Frauenpopulation mit familiärem Mittelmeerfieber ist wesentlich häufiger als bei gesunden Frauen. Israelischen Autoren zufolge soll etwa die Hälfte der verheirateten Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren an primärer Sterilität leiden, deren Ursache selten eine mechanische, vielmehr aber eine ovulatorische Störung ist (ISMAJOVICH et al. 1973). Die Hyperpyrexie in Zusammenhang mit FMF-Attacken führt u.a. auch zur Herabsetzung der Spermatozoendichte und kann die Ursache passagerer Fertilitätsstörungen beim Manne sein (FRECH et al. 1973).

Art der Operation	Befunde			
	normal	unbekannt	abnormal	Total
Appendektomie	29	15	5	49
Cholecystektomie ...	3	2	2	7
Explorative Laparotomie	11	-	1	12
Hysterektomie	2	3	-	5
Dünndarmverschluß ..	-	-	1	1
Splenektomie	2	-	-	2
andere	3	-	3	6
Total	50	20	12	82

Tab.2. Analyse von 82 Operationen bei 55 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (nach SCHWABE und PETERS 1974).

VI.5. Amyloidose

VI.5.1. Vorkommen

Auf das Vorkommen von Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber haben erstmalig MAMOU und CATTAN (1952, 1955) aufmerksam gemacht; später wurde sie von HELLER und Mitarbeitern (1961) und anderen (BLUM et al. 1962; GAFNI et al. 1962, 1968; SOHAR et al. 1967) als eine verhängnisvolle Komplikation dieser Erkrankung, bzw. als deren integrale Komponente, erkannt. Es besteht aber keine übereinstimmende Meinung über die Häufigkeit ihres Auftretens. So schwanken die in der Literatur angegebenen Zahlen zwischen 0 und 61 % (REIMANN et al. 1954, SIEGAL 1964, SCHWABE und PETERS 1974, SOHAR et al. 1967, ÖZER et al. 1971, ÖZDEMIR und SOKMEN 1969). Israelische, französische und türkische Autoren gehen von höheren Zahlen aus als amerikanische oder russische (vgl. Tab. 3). In diesem Zusammenhang lassen sich einerseits bestimmte ethnische Gruppen feststellen, bei denen das Merkmal FMF-Amyloidose gehäuft vorkommt, andererseits gibt es solche, die dieses nur selten oder gar nicht aufweisen. Zur letztgenannten gehört u.a. die Population der Armenier und aschkenasischer Juden (SCHWABE und PETERS 1974, SIEGAL 1964, OGANESYAN et al. 1965, ARMENIAN und KHACHADURIAN 1973), aber auch Araber sind selten von Amyloidose betroffen (REIMANN et al. 1954, HAMED et al. 1971, BITTAR et al. 1976, BAKIR et al. 1975, NIK-AKHTAR et al. 1974). Fest steht jedoch auch, daß hierfür eine besondere Prädisposition bei den sephardischen Juden und bei Türken besteht (SOHAR et al. 1967, ÖZER et al. 1971, ANDRADE et al. 1970, ÖZDEMIR und SOKMEN 1969, EREK et al. 1978, SOKMEN und ÖZDEMIR 1972, ELIAKIM 1970).

SOHAR et al. (1967) fanden anhand von 470 Fällen in Israel eine Amyloidoseinzidenz von 26,5 %. Aus einer Übersicht

Autor	Land	Totale Pat.-Zahl	Zahl der jüdischen Pat.	% Aschkenasim aller jüdischen Pat.	Positive Familiengeschichte %	Amyloidose %
MAMOU (1956)	Frankreich	33	30	0	64	39[a]
CATTAN et al. (1962)	Frankreich	45	39	5	44	16
SIEGAL (1964)	USA	50	42	95	28	2
REIMANN (1954)	USA	72	0[b]	0	12	0
SCHWABE u. PETERS (1974)	USA	100	0[c]	0	43	0
OGANESYAN et al. (1965)	UdSSR	115	0[d]	0	10	0
SOHAR et al. (1964)	Israel	470	465	2	?	26.5
ELIAKIM (1970)	Israel	106	106	10	35	12
ÖZER et al. (1971)	Türkei	20	0[e]	0	40	60

a) Einschließlich Fälle mit persistierender Proteinurie und nephrotischem Syndrom

b) 49 Armenier und 23 Araber

c) Alle US-Armenier

d) 96 Armenier, 7 Grusier, 9 Aserbeidschaner, 3 anderer Herkunft

e) Alle Türken

Tab.3. Relation zwischen ethnischer Herkunft, familiärem Auftreten und Vorkommen von Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber (in Anlehnung an ELIAKIM 1970).

von ELIAKIM (1970) über 1017 Fälle in der Literatur geht hervor, daß im Durchschnitt bei 12 % der Patienten mit dem Auftreten von Amyloidose zu rechnen ist, und daß diese in 90 % der Fälle vor dem 40. Lebensjahr klinisch manifest wird. GAFNI et al. (1968) stellten ein Ansteigen der Amyloidosehäufigkeit mit Progression des Alters von 18 % (Patienten geboren zwischen 1855 und 1959) bis 75 % (geboren vor 1930) fest und schlossen daraus, daß praktisch alle Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber eine Amyloidose entwickeln und an ihr zu 90 % vor dem 40. Lebensjahr zugrunde gehen. Andere Studien zeigten jedoch davon abweichende Resultate; so fanden z.B. SIEGAL (1964) oder SCHWABE und PETERS (1974), daß 46 bzw. 43 % ihrer Patienten älter als 40 Jahre waren.

VI.5.2. Klinisches Bild der Amyloidose

Die klinischen Krankheitserscheinungen dieser Amyloidose äußern sich fast ausschließlich in Form einer Nephropathie. Hierbei lassen sich nach HELLER et al. (1961) 4 Stadien unterscheiden:

1. Das "präklinische" Stadium. Hier ist bioptisch Amyloid nachzuweisen, klinische Zeichen einer Nierenerkrankung fehlen aber noch. Ihm folgt
2. das Stadium der Proteinurie, welche zunächst intermittierend ist, dann in starke Eiweißausscheidung übergeht, womit
3. das Stadium des nephrotischen Syndroms mit Absinken des Serumalbumins und mit Ödemen erreicht ist. Zuletzt mündet diese Amyloidose in das
4. Stadium des chronischen Nierenversagens, das in der Regel 2 bis 10 Jahre nach Beginn der Proteinurie zum Tode führt.

Die Dauer der einzelnen Stadien ist unterschiedlich. Beginn und Dauer des "präklinischen" Stadiums sind nicht bekannt,

die Diagnose zufällig. Die größten zeitlichen Schwankungen weist das Stadium der Proteinurie auf; Verläufe bis zu 20 Jahren sind bekannt (HURWICH et al. 1970. NIK-AKHTAR et al. 1971, NICHOLS und REDER 1978, EREK et al. 1978).

Klinische Symptome durch extrarenale FMF-Amyloidose sind selten. Trotz des zum Teil schwersten Befalls solcher Organe mit Amyloidose wie z.B. der Nebennieren, Milz, Leber, Lunge oder des Magen-Darm-Traktes (bioptisch bzw. autoptisch nachgewiesen), werden in der Regel keine nennenswerten Insuffizienzen dieser Organe gefunden (SIEGAL 1964, SOHAR et al. 1967). Gelegentlich kann aber ein Malabsorptionssyndrom im Vordergrund des Krankheitsgeschehens stehen und nicht selten den von den Nieren ausgehenden Symptomen vorausgehen (SHIBOLET und GAFNI 1964, YORAN et al. 1969, RAVID und SOHAR 1974).

VI.5.3. Beziehungen zwischen Amyloidose und Attacken

Zwischen dem Auftreten der Amyloidose und dem Zeitpunkt, der Art, Zahl und Schwere der Attacken besteht kein gesicherter Zusammenhang. Auf der einen Seite findet man keine Anzeichen von Amyloidose trotz Hunderten von Attacken über Jahre hinweg, auf der anderen Seite kann schon vor der ersten Attacke eine Amyloidose bereits manifest werden (HELLER et al. 1961, BLUM et al. 1962, SOHAR et al. 1967, GAFNI et al. 1968). SOHAR und Mitarbeiter (1967) erklärten dies folgendermaßen: "Amyloidosis and the febrile attacks of peritonitis (or pleuritis or synovitis) are independent, variably penetrant, phenotypic expressions of a single pleiotropic gene. The time relationship of their penetrance serves as a marker for the two phenotypic variants of FMF — the common phenotype I in which amyloidosis follows clinical attacks, and the rarer phenotype II in which it precedes them or is the only manifestation of disease".

Der jeweilige Zeitabstand zwischen der ersten Attacke und dem Auftreten der Amyloidose ist von Fall zu Fall wechselnd, er kann 1 bis über 30 Jahre betragen, gewöhnlich aber 5 bis 15 (vgl. Abb. 2). SOHAR et al. (1967) konnten nur bei 8 von 470 ihrer Patienten den Phänotyp II nachweisen.

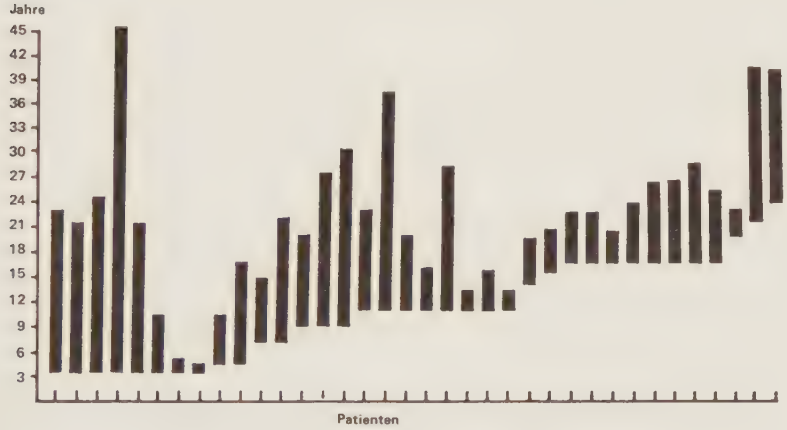

Abb.2. Intervall zwischen Auftreten der ersten Attacken und Auftreten der klinisch-manifesten Amyloidose bei 36 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber.
Die schwarze senkrechte Linie zeigt am unteren Ende das Alter des Patienten bei Auftreten der Attacken, am oberen das Alter bei Manifestation der Amyloidose (nach HELLER et al. 1961).

VII. DIAGNOSE DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

VII.1. Diagnostische Kriterien

Das familiäre Mittelmeerfieber ist kein einheitliches Krankheitsbild, und eine Diagnose ist, wegen der variablen Symptomäußerung sowie des Fehlens spezifischer Labortests bzw. -parameter, vielfach erst anhand einer Verlaufsbeobachtung möglich, und wird nach klinischen Kriterien gestellt. HELLER und Mitarbeiter (1958) schlugen 6 Kriterien vor, die bei der Diagnosestellung des familiären Mittelmeerfiebers vorhanden sein sollten:

1. Kurzdauernde, in unregelmäßigen Abständen wiederkehrende Fieberanfälle, begleitet von
2. schmerzhaften Manifestationen im Bereich des Abdomens (Peritonitis) und/oder des Thorax (Pleuritis) und/oder der Gelenke (Synovitis) und/oder der Haut (erysipelähnliche Erytheme).
3. Abwesenheit von anderen chronisch-rezidivierenden Krankheiten mit Ähnlichkeit in der klinischen Semiotik.
4. Vorhandensein von generalisierter Amyloidose.
5. Autosomal-rezessiver Vererbungsmodus.
6. Bevorzugung von bestimmten ethnischen Gruppen aus dem Mittelmeerraum, besonders Juden, Armenier, Araber und Türken.

Viele Autoren weisen auch auf die Bedeutung der Familiengeschichte für die Diagnosestellung hin, die in etwa 50 % der Fälle positiv ist (ÖZER et al. 1971, SCHWABE und PETERS 1974, WOLFF 1978) (vgl. Tab. 3). Bei SCHWABE und Mitarbeitern (1977) findet sich eine gewisse Modifikation der obigen Kriterien unter Berücksichtigung neuster Erkenntnisse und des relativen Fehlens von Amyloidose bei FMF-Befallenen in den USA (vgl. Tab. 3). Danach wird unterschieden zwischen "major" und "minor" Kriterien:

Major
- Recurrent attacks of
  - Fever (1-3 days)
  - Peritonitis (1-3 days)
  - Pleuritis (1-3 days)
  - Arthritis (1-30 days)
  - Erysipeloid-like erythema
- Armenian, Jewish or Arab ancestry
- Positive family history

Minor
- Arthralgias (1-30 days)
- Protracted, sero-negative arthritis
- Abdominal pain without peritonitis (1-3 days)
- Onset before age 20
- Remission during pregnancy
- Autosomal recessive inheritance
- Favorable response to colchicine

VII.2. Laboratoriumsdiagnostik

Spezifische Laborbefunde, -tests oder -parameter sind für das familiäre Mittelmeerfieber bis heute nicht bekannt. Blutchemische Untersuchungen erbringen bis auf eine gering- bis mäßig beschleunigte Blutsenkung während der Attacken in der Regel keine pathologischen Abweichungen (ARMENIAN und KHACHADURIAN 1973). Quantitative und qualitative Veränderungen der korpuskulären Blutanteile sind, außer einem Anstieg der Leukozyten des peripheren Blutes auf Werte zwischen 10000 und 20000 mit Linksverschiebung während der Attacken, nicht nachweisbar. Die Leukozyten bei FMF-Patienten zeigen in vitro, verglichen mit gesunden Kollektiven, keine Differenzen in bezug auf die Fähigkeit zur Produktion pyrogener Stoffe und lysosomer Enzyme, Phagozytose oder Chemotaxie; die Zahl der zirkulierenden T und B Lymphozyten liegt auch im Normbereich (TERRITO et al. 1976, DINARELLO et al. 1976).

Gewisse Unterschiede ergaben sich aber durch vermehrte Freisetzung von Lysosomen in Abhängigkeit von höheren Temperaturen bzw. niedrigen osmotischen Konzentrationen (TERRITO et al. 1976) und durch verminderte Monozytenphagozytosekapazität für bestimmte Bakterienstämme (BARELI et al. 1977). DINARELLO et al. (1976) fanden in vivo eine signifikante Reduktion der Neutrophilen- und Monozytenzahl in der sog. "late-phase of inflammatory response" bei FMF-Patienten, die unter der Colchicinbehandlung standen.

Morphologische und chemische Harnuntersuchung fällt, wenn keine Proteinurie bzw. Hämaturie vorliegt, normal aus. Im Stadium der Proteinurie der Amyloidnephrose konnte keine Selektivität für die Eiweißausscheidung festgestellt werden (POREH et al. 1974). Die selten im Zusammenhang mit den FMF-Attacken auftretende Hämaturie ist oft Ausdruck einer begleitenden Glomerulonephritis (MILLER et al. 1976, ELIAKIM et al. 1970, SCHWABE und PETERS 1974, SIEGAL 1964).

Spezielle Untersuchungen der Leberfunktion, der intestinalen Absorption, der Serumlipide, der Porphyrine, des Harnsäuremetabolismus und der Chromosomenmorphologie tragen ebensowenig zur Diagnosestellung bei wie bakteriologisch-serologische oder hormonanalytische Untersuchungen (SIEGAL 1964, SOHAR et al. 1967). Der früher vermutete Zusammenhang zwischen einem Temperaturanstieg während der Fieberattacken und einer Erhöhung des freien Ätiocholanolons im Blut konnte später durch zahlreiche Untersuchungen für das familiäre Mittelmeerfieber nicht bestätigt werden (MAMOU 1970, GARSSE et al. 1971, SIEGAL 1964, MÖSSNER und HUSMANN 1972, WOLFF 1978).

Bei einem großen Teil der FMF-Patienten lassen sich elektrophoretisch bestimmte quantitative Veränderungen der Bluteiweiße nachweisen, bestehend aus: Verminderung der Albumine; Vermehrung der Gamma-, alpha-2-(Haptoglobine und

Coeruloplasmin) und beta-2-Globuline, mit erhöhten Werten von Plasmafibrinogen, und dem Vorhandensein von C-reaktivem Protein. Diese Proteinkonstellation kommt in allen Phasen der Erkrankung vor mit Akzentuierung während der Attacken und mit Progression der Amyloidose (WOLFF 1978, SOHAR et al. 1967, FRENSDORFF et al. 1961, SIEGAL 1964, SCHWABE und PETERS 1974, NICHOLS und REDER 1978).

Immunologische Untersuchungen zum Nachweis von antinukleären Faktoren, Schilddrüsen-Autoantikörper, LE-Zellen und Rheumafaktoren brachten keine krankheitsspezifischen Hinweise (EHRENFELD et al. 1961, HELLER et al. 1958, SIEGAL 1964, SCHAR et al. 1967, FRENSDORFF et al. 1964, SCHWABE et al. 1977). Mittels quantitativer Immunglobulinbestimmung im Serum konnte von einigen Autoren eine signifikante Erhöhung der IgM und IgG im Zusammenhang mit Attacken nachgewiesen werden (FRENSDORFF et al. 1964, SCHWABE et al. 1977, SAVI et al. 1978), und PAYKOC et al. (1979) fanden hierbei erhöhte Blutserumspiegel der zyklischen Nukleotide, sowie SHAMIR et al. (1974) das Vorkommen von Kryoglobulinen im Blutplasma.

Das HLA-Antigen-Phänotypen-System zeigt bei FMF-Patienten, verglichen mit gesunden Populationen, keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Vorkommens bestimmter HLA-Antigene (LEHMAN et al. 1978, GAZIT et al. 1977, CHAOUAT et al. 1977, SCHWABE et al. 1977).

Röntgenologisch findet sich während der abdominellen Attacken oft eine Erweiterung des Darmes mit Flüssigkeitsspiegeln. Die thorakalen Attacken werden von kleinen Pleuraergüssen begleitet, die ebenfalls sichtbar sind. An den großen Gelenken können röntgenologisch nachweisbare Veränderungen auftreten, die denen bei Polyarthritis entsprechen (SNEH et al. 1977, BRODEY und WOLFF 1975, VINOGRADOVA 1969, SIEGAL 1964, SOHAR et al. 1967).

Im EEG lassen sich gelegentlich während der Attacken zerebrale Dysrhythmien nachweisen, die sich aber selten klinisch als Epilepsie äußern (ELIAKIM und EHRENFELD 1961, SIEGAL 1964).

VII.3. Diagnose der Amyloidose

Die sichere Diagnose der generalisierten Amyloidablagerungsform dieser Erkrankung bietet der histologische Schnitt des Biopsiematerials entnommen den Schleimhäuten des Magen-Darm-Kanals (z.B. Rektumbiopsie). In besonderen Fällen kann eine Nierenbiopsie erforderlich werden (LENDER und ROSENBLUETH 1975).

Spezifische Labormethoden, welche das Vorliegen einer Amyloidose beweisen, sind nicht bekannt. Der Nachweis von Amyloidfibrillen im Urin hat sich zwar als nicht ausreichend spezifisch erwiesen, kann aber als nichtinvasive, alternative diagnostische Methode beim Verdacht auf Nierenamyloidose Anwendung finden (NIMOITYN et al. 1976, DEROSENA et al. 1975). Der quantitative Nachweis von Serumamyloid (SAA) eignet sich nicht zum Beweis des Vorliegens einer generalisierten Amyloidose mit Amyloid A (MISSMAHL 1981).

VII.4. Das Wesen des Amyloids

Biochemische, immunologische und physikalische Methoden gestatten heute eine sehr genaue Analyse des Aufbaues von Amyloidsubstanz. Gemeinsamkeiten aller als Amyloid bezeichneten Ablagerungen bestehen in der fibrillären Feinstruktur ihrer Proteine und deren Beta-Faltblattstruktur. Unterschiede zwischen Amyloiden verschiedener Genese betreffen die Aminosäurezusammensetzung und Aminosäuresequenz (Primärstruktur) (MISSMAHL 1981). Heute weiß man, daß die verschie-

denen Amyloide aus unterschiedlichen Vorläuferproteinen im Körper gebildet werden. Die bei familiärem Mittelmeerfieber auftretenden Amyloidablagerungen bestehen aus dem sogenannten Amyloid A, welches aus einem bei jedem Menschen vorhandenen Serumeiweißkörper, dem Serumamyloid A (SAA) gebildet wird. Das SAA stammt mit großer Wahrscheinlichkeit von dem Eiweißanteil der Lipoproteine mit hoher Dichte (HDL) ab (MISSMAHL 1981, KATZ et al. 1977, IGNACZAK et al. 1977).

VIII. PATHO-HISTOLOGIE DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

Trotz des so eindrucksvollen, mit Fieber- und Schmerzattacken einhergehenden Ablaufes des gesamten Krankheitsbildes, ergibt sich patho-histologisch außer der Amyloidose niemals ein bedeutender weiterer krankhafter Befund. Das patho-histologische Korrelat der schmerzhaften Attacken besteht in Abhängigkeit vom Befall der serösen Häute in einer Polyserositis. Eine Laparotomie oder -skopie ergibt dann anhand entnommener Gewebsproben eine unspezifische akute fibrinöse Entzündung; intraabdominal sieht man oft fibrinöse Verwachsungen von vorausgegangenen Attacken. Das Exudat des Peritoneums, der Pleura oder der Synovia enthält akut entzündliche Zellen ohne spezifischen Charakter. Die bioptischen Befunde von Leber, Milz, Niere, Lymphknoten u.a. gewonnen während der Attacken sowie Autopsiebefunde ergeben, außer wenn eine Amyloidose vorliegt, keinen Aufschluß über das Wesen der Anfälle (ALKALAY et al. 1959, FOX et al. 1960, HELLER et al. 1961, SIEGAL 1964, SOHAR et al. 1967).

Die Amyloidniederschläge entsprechen einer generalisierten periretikulären Ablagerungsform. Dabei lagert sich das Amyloid in den Wänden der großen Blutgefäße, in den

Grundmembranen der Gefäße der Endstrombahn, sowie in den Sinusoiden von Leber und Milz an. Es ist, mit Ausnahme des Zentralnervensystems, im ganzen Körper nachzuweisen. Charakteristisch für das familiäre Mittelmeerfieber scheint dabei die Kombination: Schinkenmilz, starker Befall der Nieren, insbesondere der Glomeruli, Amyloid der alveolären Kapillaren in den Lungen und Freibleiben der Lebersinusoide bei Befall der Pfortaderäste zu sein (GAFNI et al. 1962, MISSMAHL 1964, SOHAR et al. 1967, SIEGAL 1964).

IX. PROGNOSE DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

Das familiäre Mittelmeerfieber ist ein "lifetime disorder", das an sich eine günstige Prognose hat, und wenn sich keine Amyloidose hinzugesellt, ist mit einer normalen Lebenserwartung zu rechnen. Hohes Lebensalter in Verbindung mit dieser Erkrankung ist keine Seltenheit (SIEGAL 1964, PRIEST und NIXON 1959, REICH et al. 1970, ARMENIAN und KHACHADURIAN 1973). So berichtet z.B. REIMANN (1969) über den Fall einer 78jährigen Frau, die seit dem 8. Lebensjahr FMF-Attacken hatte. Auch spontane Remissionen von Attacken über Jahre bis Jahrzehnte sind bekannt (vgl. S. 12). In einer Monographie konstatierte MAMOU (1956) hierzu: "this preservation of general health, this remarkable tolerance for the affliction ..... is the single most extraordinary aspect of this malady".

Prognostische Aussagen über den Verlauf dieser Erkrankung haben sich aber fast ausschließlich an der bereits eingetretenen Amyloidnephropathie zu orientieren. Diese wird normalerweise vor dem 40. Lebensjahr klinisch manifest (ELIAKIM 1970) und führt in der Regel in 2-10 Jahren zum Tode an Nierenversagen, da eine spezifische Therapie zur

Beseitigung bzw. Verhinderung von Amyloidablagerungen bisher nicht bekannt ist. Eine Hämodialysebehandlung kann den meist letalen Ausgang nur um durchschnittlich $3^1/_2$ Jahre hinausschieben (BEN ARI et al. 1976), da die trotzdem weiter fortschreitende Amyloidose anderer Organe, wie Herz, Leber, Gastrointestinaltrakt zu deren Insuffizienz und letztendlich Versagen führt (BENSON et al. 1977). Auch Nierentransplantate sind gegen diese systemisch-genetische Erkrankung nicht immun, und es muß mit Auftreten von Amyloidose in diesen gerechnet werden (BENSON et al. 1977).

Ob der neuerdings beobachtete günstige Einfluß von langzeitiger Colchicin-Behandlung auf die Suppression von Fieber- und Schmerzattacken sich auch auf die Beseitigung bzw. Verhinderung von Amyloidose auswirkt, ist noch offen (ZEMER et al. 1976, RAVID et al. 1977, SKRINSKAS et al. 1977, REIMANN 1979). Fest steht jedoch, daß dank Colchicin die FMF-Befallenen praktisch ein normales Leben führen können (LEVY und ELIAKIM 1977, WOLFF 1978).

X. DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Das differentialdiagnostische Spektrum rezidivierender Fieber- und Schmerzzustände, wie sie bei familiärem Mittelmeerfieber vorkommen, umfaßt den gesamten Bereich organischer, in Ausnahmefällen auch psychiatrischer, Krankheitsbilder. Jahrelang immer wieder auftretende Fieberschübe lassen, nach Ausschluß infektiöser, neoplastischer und immunologischer Erkrankungen, an Krankheitsbilder aus der Gruppe der "periodischen Krankheiten" denken (vgl. Seite 2). Diese Bezeichnung umfaßt eine Reihe von Krankheiten mit unterschiedlichen Organmanifestationen, denen die Erbbedingtheit und der lebenslange Verlauf gemein ist.

Bezüglich des Temperaturverhaltens unterscheidet man aber zwischen dem sog. "periodischen Fieber", dessen Fieberphasen einer gewissen zeitlichen Normierung (Periodizität) unterliegen, und dem familiären Mittelmeerfieber, dem diese Periodizität fehlt.

Unter dem Begriff "Periodisches Fieber" (auch Ätiocholanolonfieber genannt) werden Patienten subsumiert, deren Symptome von denen eines familiären Mittelmeerfieber nicht unterschieden werden können, die aber zumindest im Anfall eine Erhöhung des Ätiocholanolons im Blut aufweisen, auf Steroide eine Besserung zeigen und keine Amyloidose entwickeln (HEGGLIN 1981).

Bei den akuten Schmerzzuständen des familiären Mittelmeerfiebers müssen weiter differentialdiagnostisch Krankheitsbilder ausgeschlossen werden, denen die ähnliche Symptommanifestation und akutes Auftreten gemein ist. Hierzu gehören: akutes Abdomen (Ulcus perforatum, Ileus, perforierte Appendizitis, Cholezystitis, Pankreatitis, Mesenterialvenenthrombose u.a.), Porphyrie, pulmonale Infektionen, septische Arthritis, akute rheumatische Krankheiten, Enteroartikuläres Syndrom, Reiter'sches Syndrom usw. (WOLFF 1978, VAN DEN BERG und FENKEL 1978, HOEFNAGEL und NAUTA 1978).

XI. THERAPIE DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

XI.1. Allgemeines

Seit der Erstbeschreibung des familiären Mittelmeerfiebers durch SIEGAL (1945) sind viele Behandlungsversuche unternommen worden, eine spezifische Therapie existiert bisher aber nicht. Versucht wurde eine große Anzahl von medikamentösen und anderen therapeutischen Maßnahmen, unternommen

mit Antibiotika, Vitaminen, ACTH bzw. Corticosteroiden, Sexualhormonen, Antihistaminika, Salicylaten, Phenylbutazon, Antimalariamitteln, para-Aminobenzoesäure, Arsen, Eigenblutinjektionen, Psychotherapie, paravertabraler Blokkade, Sympathektomie, Pneumoperitoneum, Tuberkulin-Desensibilisierung, unspezifischer Desensibilisierung mit bakteriellen Antigenen und einer fettarmen Diät (SOHAR et al. 1967, ALKALAY 1972, KATS 1972, MANSOOR 1972).
Auch Therapieversuche mit Colchicin wurden durchgeführt, sie erwiesen sich sämtlich als unwirksam bei dessen Applikation während der akuten Anfälle (SOHAR et al. 1967, SCHWABE und PETERS 1974, REIMANN 1963, MAMOU und CATTAN 1952). Lediglich MAMOU (1956) berichtete über teilweisen Nutzen von Colchicin bei akuten Gelenkattacken des familiären Mittelmeerfiebers.

XI.2. Colchicintherapie

XI.2.1. Langzeitige Colchicintherapie

In einer Publikation von GOLDFINGER (1972) findet sich erstmalig der Hinweis darauf, daß durch tägliche Anwendung von Colchicin in niedriger Dosierung die Fieber- und Schmerzattacken verhindert werden können. ELIAKIM und LICHT (1973) wiesen dann die Effektivität dieser Colchicinprophylaxe nach. In einer daraufhin folgenden Serie von Berichten aus den USA (DINARELLO et al. 1974, REIMANN 1973, 1974, HOVSEPIAN 1974, EHRLICH 1973, McKINNEY 1973), Frankreich (CATTAN et al. 1975) und Ägypten (HASSAN et al. 1974, MANIALAWI 1973, FARID et al. 1976) wurde die positive Wirkung dieser Droge in Hinblick auf Reduktion der Zahl und Milderung der Schwere der Attacken meist bestätigt. Die von ZEMER et al. (1974), DINARELLO et al. (1974), WOLFF et al. (1974) und GOLDSTEIN und SCHWABE (1974) durchgeführten Doppelblindversuche ergaben dann den statistisch hochsignifikanten

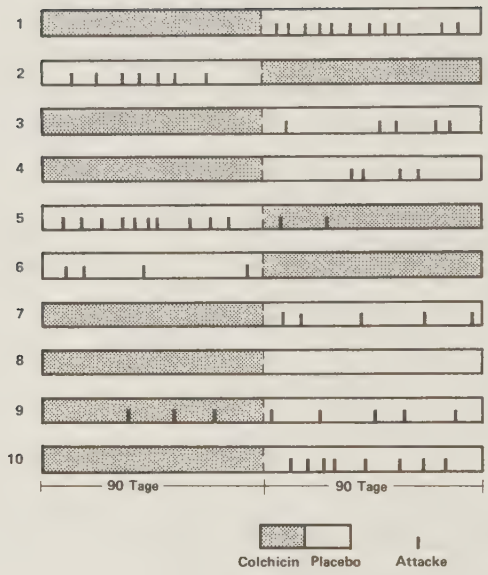

Abb.3. Häufigkeit der Attacken in einer Doppelblindstudie mit Colchicin bei 10 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber. Die Abnahme der Anfallshäufigkeit unter Colchicin gegenüber Placebo ist statistisch hochsignifikant ($p < 0.002$) (nach GOLDSTEIN und SCHWABE 1974).

Nachweis einer Wirksamkeit kontinuierlicher Behandlung mit Colchicin (durchschnittliche Dosis 1,0-1,8 mg täglich) auf die Suppression von Attacken bei Erwachsenen (vgl. Abb. 3-5). Zu ähnlichen Resultaten bei Kindern kamen LEHMAN et al. (1978) und BRANSKI et al. (1978). Bemerkenswert ist die von REIMANN (1975) und BAKIR (1979) gemachte Erfahrung, daß jeder Versuch, die Colchicindosis herab- oder abzusetzen, einen Rückfall provoziert. Bei etwa 15 % der Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber zeigt Colchicin keine bzw. nur geringe therapeutische Wirkung (GOLDFINGER 1977).

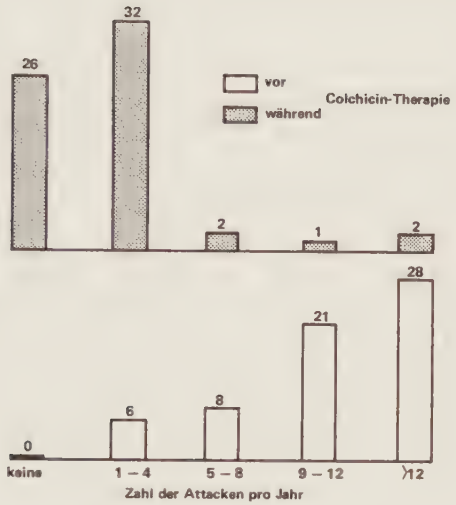

Abb.4. Vergleich der Häufigkeit von Attacken vor und unter einer Langzeitbehandlung mit Colchicin bei 63 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (nach SCHWABE et al. 1977)(Die Zahl über der Säule bezeichnet die Anzahl der Patienten).

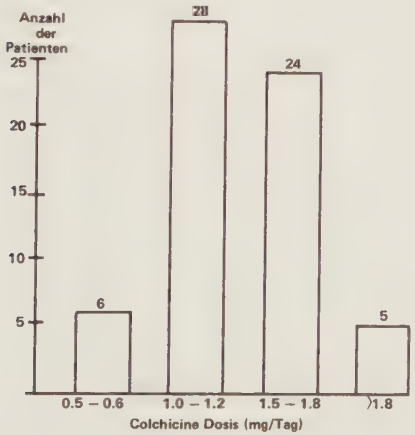

Abb.5. Wirksame Tagesdosis von Colchicin auf die Suppression von Attacken bei 63 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (nach SCHWABE et al. 1977).

Als Beispiel für die Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Colchicin soll die von ZEMER et al. (1976) durchgeführte Studie an 84 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber, darunter 13 mit Amyloidnephropathie, in einem Beobachtungszeitraum von 1 bis 3 Jahren dienen. Danach hatten 50 keine Attacken mehr, bei 28 waren Intensität und Häufigkeit deutlich geringer. Bei 67 betrug die Colchicin-Dosis 1 mg, bei 11 1,5-2,0 mg pro Tag; insgesamt zeigten nur 6 auch bei höherer Dosierung keine Wirkung. Kinder sprachen positiv auf die gleiche Dosis wie Erwachsene an, nicht jedoch auf solche nach dem Körpergewicht. Bei ihnen wurden auch keine Nachteile in bezug auf körperliches Wachstum oder Entwicklung festgestellt, im Gegenteil, bei altersentsprechend körperlich Unterentwickelten kam es zu Akzeleration des Wachstums und Zunahme des Körpergewichts nach der Remission der FMF-Symptomatik. 11 Schwangerschaften kamen zustande nach Unterbrechung der Behandlung 3 Monate vor der geplanten Konzeption, und 3 männliche Patienten zeugten gesunde Kinder trotz Colchicin. 8 weibliche Patienten wurden während der Behandlung schwanger: 1 setzte die Einnahme während der ganzen Schwangerschaft fort und gebar ein normales Kind; von den übrigen 7, die nach Feststellung einer Gravidität die Behandlung unterbrachen, hatte 1 nach einer FMF-Attacke einen Abort im 2. Monat, 3 weitere waren zum Zeitpunkt dieser Umfrage noch schwanger, die restlichen 3 brachten gesunde Kinder zu Welt. Bei 13 Patienten mit Amyloidnephropathie kam es zur Verringerung bzw. zum Verschwinden der floriden Proteinurie unter Colchicin, bei keinem wurde eine Verschlechterung beobachtet. Von Nebenwirkungen wurden anfänglich in 5 Fällen Durchfälle, in 5 weiteren Muskelschmerzen und in 8 Hautausschläge gesehen, ohne daß sich die Notwendigkeit zur Unterbrechung der Behandlung ergab.

Nach Ansicht der Autoren liefert diese Studie den Beweis dafür, daß die Wirksamkeit und die sonstigen Vorteile dieser Colchicinbehandlung gewichtiger als ihre möglichen Risiken seien.

XI.2.2. Intermittierende Colchicintherapie

In neueren Publikationen finden sich auch Berichte über relativ gute Resultate einer intermittierenden Colchicintherapie des familiären Mittelmeerfiebers (HOEFNAGEL und NAUTA 1978, WOLFF 1978). Erstmalig wiesen WRIGTH et al. (1977) in einer Doppelblindstudie nach, daß eine intermittierende Colchicinmedikation, appliziert unmittelbar vor der drohenden Attacke (Prodromalphase) und dann zwei Tage lang fortgesetzt, eine Effizienz von 75 % aufweist (6 x 0,6 mg am ersten und 2 x 0,6 mg jeweils an beiden nächsten Tagen). Nach Meinung der Autoren sind diese positiven Ergebnisse von großer Bedeutung in Hinblick auf mögliche Colchicinschädigung bei der Langzeitprophylaxe. Sie beweisen auch, daß die Patienten durchaus imstande sind, den Beginn der Attacken rechtzeitig zu erkennen, indem sie etwa 4-12 Stunden zuvor Anorexie, Unwohlsein und Kopfschmerzen verspüren.

XI.2.3. Colchicintherapie und Amyloidose

Die Langzeitbehandlung mit Colchicin ist nicht nur wirksam zur Prävention der Attacken, sondern soll auch Einfluß auf die Amyloidose haben (SKRINSKAS et al. 1977, WOLFF 1978). So fanden RAVID et al. (1977) bei 4 FMF-Patienten mit florider Amyloidose unter Colchicin eine Rückbildung des bestehenden Malabsorptions-Syndroms, sowie signifikante Reduktion der Proteinurie und graduelle Remission des nephrotischen Syndroms mit Anstieg der Serumalbumine zur Norm und Besserung der Nierenfunktion.

LEVY und ELIAKIM (1977) vertreten deshalb folgende Meinung: "Since amyloidosis leads to death in an average of seven years, the effect of colchicine on its incidence is of crucial importance. The possibility of its prevention is, however, a strong argument in favour of starting long-term colchicine treatment in patients with FMF".

XI.2.4. Wirkungsmechanismus von Colchicin

Colchicin ist ein Alkaloid der Herbstzeitlose, Colchicum autumnale, das seit langem gegen die akuten Anfälle von Gicht mit gutem Erfolg verwendet wird. Darüber hinaus beeinflußt Colchicin die Zellteilungsvorgänge, indem es die Mitosen in der Metaphase arretiert (BRUES und COHEN 1936). Weitere gesicherte Colchicinwirkungen werden mit folgenden Mechanismen in Zusammenhang gebracht:

"interferes with phagocytosis by polymorphnuclear leucocytes"(MALAWISTA 1968, WALLACE 1970);
"prevents the emergence of immature lymphocytes into the blood stream" (KILLEN 1970);
"decreases fibrinogen output by fibroblasts" (EHRLICH und BORNSTEIN 1972);
"increases collagen degradation in vitro" (HARRIS und KRANE 1971);
"alters the recruiment phase of the inflammatory response as manifested by decreased late accumulation of neutrophils and monocytes at skin window sites (DINARELLO et al. 1976);
"can block the immunologic release of histamine and SRS-A from IgE sensitized lung by blocking microtubule assembly (KALINER 1977);
"inhibits the chemotaxis of granulocytes and has multiple effects on other cellular aspects of inflammation" (WALLACE 1974);
"protects mice from casein-induced amyloidosis" (KEDAR et al. 1974, SHIRAHAMA und COHEN 1974).

XI.2.5. Wirkungsmechanismus von Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber

Der genaue Wirkungsmechanismus von Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber ist noch weitgehend unbekannt, so daß hier nur hypothetische Auffassungen einiger Autoren zitiert werden können;

GOLDFINGER (1972): "Possibly the interference with phagocytosis breaks the cycle of inflammation and thus prevents development of clinical symptoms".

ZEMER et al. (1974): "Colchicine-interference with solgel transformation migth prevent the assembly, extracellularly, of amyloid subunits into mature fibrils, comparable to its breaking the inflammatory cycle by inhibiting the formation, intracellularly, of fibrillar structures vital for leukocyte motility and phagocytosis".

WOLFF (1978): "Colchicine is capable of interfering with neutrophil microtubule formation and degranulation. Perhaps it is also capable of modifying other cellular mechanisms that normally amplify the acute inflammatory response. In the absence of colchicine such mechanisms are intact and contribute to the amplification and localization of the inflammatory process. But in the presence of colchicine, amplification of the process is impaired; in other words, the FMF trigger is still pulled, but the end-organ response is muffled or blocked".

XI.2.6. Nebenwirkungen der Colchicinbehandlung

Zu den bekannten Nebenwirkungen von Colchicin gehören u.a. : Chromosomale Abnormitäten (FERREIRA et al. 1968, 1969, 1973); Azoospermie (MERLIN 1972, BREMNER et al. 1976); Teratogenität, nur im Tierexperiment bei hoher

Dosierung (MORRIS et al. 1967). Bei akuten Intoxikationen werden beobachtet: Diarrhoe, Schockzustände, Knochenmarksaplasie, Haarausfall und Depressionen (CAR 1965, NAIDUS et al. 1977, MALKINSON et al. 1959).

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, daß bei der Langzeitanwendung von Colchicin ernsthafte Schädigungen zu befürchten sind. Dies geht aus einer Reihe von zytogenetischen Untersuchungen hervor, die bei Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber vorgenommen wurden (BAKIR 1979, LEVY und ELIAKIM 1977, ZEMER et al. 1976, YÜ und GUTMAN 1973). Insbesondere fanden COHEN et al. (1977) keine colchicinbedingte Schädigung in bezug auf Fertilität, Teratogenität oder Chromosomenintergrität. Sperma- und Sexualhormonuntersuchungen fielen ebenfalls normal aus (LEVY und YAFFE 1978). Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte aber sicherheitshalber die Medikation 3 Monate vor der geplanten Konzeption abgesetzt werden (ZEMER et al. 1976, GOLDFINGER 1974, BAKIR 1979). Bei Kleinkindern sollte Colchicin nur allerschwersten Fällen vorbehalten bleiben (WRIGTH et al. 1977, WOLFF 1978, ZEMER et al. 1976).

XI.3. Alternative Behandlungen

Der Effekt immunsuppressiver Maßnahmen bei familiärem Mittelmeerfieber läßt sich, bei positiven Ergebnissen in Einzelfällen und Fehlen von Erfahrungen mit größerer Patientenzahl, nicht sicher beurteilen (MAMOU 1970, BRASS et al. 1976). Die wesentliche Indikation für den Einsatz antiimmunologisch wirksamer Substanzen leitet sich aus der Vermutung ab, daß möglicherweise Autoimmunmechanismen in der Pathogenese dieser Erkrankung eine Rolle spielen (SAVI et al. 1978).

Die Behandlungsversuche mit Steroiden haben bisher nicht überzeugt; sie hatten vor allem keinen wesentlichen Ein-

fluß auf die subjektiven Beschwerden (SIEGAL 1964).

Gestützt auf die Beobachtung einer schwangerschaftsbedingten Besserung der FMF-Symptomatik, erzielten BODEL und DILLARD (1973) im Einzelfall auch günstige therapeutische Ergebnisse mit konjugierten Östrogenen.

XI.4. Behandlung der Niereninsuffizienz

Die Durchführung einer Dauerdialyse ist bei den meisten terminalen Niereninsuffizienzen infolge der FMF-Amyloidnephropathie erforderlich. Die Alternative einer Nierentransplantation ist sowohl durch den Mangel von geeigneten Spendern als auch durch die Problematik der immunbiologischen Abwehrreaktion auf das Fremdorgan erheblich eingeschränkt (RUBINGER et al. 1979, REUBEN et al. 1977). Etwa $^1/_4$ aller Niereninsuffizienten in den Dialysezentren in Israel wird von FMF-Befallenen gestellt. Nach BEN ARI et al. (1976) kann ihr Leben durch Hämodialysebehandlung nur durchschnittlich um $3\,^1/_2$ Jahre verlängert werden (ELIAHOU et al. 1977), da unter dieser Behandlung bzw. nach Nierentransplantationen gehäuft klinisch manifeste Amyloidosen anderer Organe beobachtet werden, wie vor allem von Herz, Leber und Magen-Darm-Trakt, die schließlich zu deren Insuffizienz führen (JONES et al. 1977). Auch erneute Amyloidablagerungen in den Transplantaten sind beschrieben, wogegen eine routinemäßige postoperative Weiterbehandlung mit Colchicin keinen sicheren Schutz bietet (BENSON et al. 1977, EREK et al. 1979, JACOB et al. 1979).

XII. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES FAMILIÄREN MITTELMEERFIEBERS

Über die Ätiologie und Pathogenese des familiären Mittelmeerfiebers weiß man bis heute noch kaum etwas. Sämtliche Versuche einen Erreger nachzuweisen, schlugen fehl. Vermutungen, daß endokrine Störungen, Allergien oder Ätiocholanolone, deren thermokinetische Wirkung für die Temperaturerhöhungen verantwortlich sein sollte, ursächlich eine Rolle spielen, haben sich nicht bestätigen lassen (SIEGAL 1964, SOHAR et al. 1967, MAMOU 1970).

REIMAN (1963) nahm an, daß "ein unbekannter, fundamentaler Biorhythmus, eine sogenannte biologische Uhr, periodische Entladungen des Dienzephalon" auslöst, — Entladungen, die über das vegetative Nervensystem ablaufen und zu den Fieberattacken führen.

Mit der Erkennung der genetischen Determination dieser Erkrankung wurden vor allem von SOHAR et al. (1967) sowohl die Amyloidose als auch die anderen Symptome des familiären Mittelmeerfiebers als —angeborene Stoffwechselstörung —angesehen: "With implication of the scleroprotein-producing system in the genetically determined amyloidosis of FMF, it is only a short step to the working hypothesis that this is the site of the basic aberration in FMF. Accordingly, a deviation in the biochemical process of this system is proposed, not only in production of amyloid but also in triggering the other clinical manifestations of the disease".

Aufgrund der heutigen Kenntnisse über die uneinheitliche Struktur der Amyloidproteine weiß man, daß verschiedenen Amyloidoseformen auch unterschiedliche pathogenetische

Mechanismen zugrunde liegen. Die verschiedenen Amyloide werden aus unterschiedlichen Vorläuferproteinen im Körper gebildet. Die bei familiärem Mittelmeerfieber auftretenden Amyloidablagerungen bestehen aus sogenanntem Amyloid A, das aus einem bei jedem Menschen vorhandenen Serumeiweißkörper, dem Serumamyloid A (SAA) gebildet wird. Das SAA stammt mit großer Wahrscheinlichkeit von dem Eiweißanteil der Lipoproteine mit hoher Dichte (HDL) ab (KATZ und PRUZANSKI 1976, IGNACZAK et al. 1977, MISSMAHL und BÖHMER 1981).

Auf die Beteiligung immunologischer Phänomene am Krankheitsgeschehen könnten die in Zusammenhang mit FMF-Attacken beobachteten signifikant erhöhten Werte der Immunglobuline und der zylischen Nukleotide hindeuten (TERRITO et al. 1976, SAVI et al. 1978, PAYKOC et al. 1979). Andererseits aber könnte der positive Effekt einer Colchicinprophylaxe ein Hinweis darauf sein, daß eine noch unbekannte Störung der Leukozytenfunktion in der Pathogenese des familiären Mittelmeerfiebers eine entscheidene Rolle spielt (DINARELLO et al. 1976, WOLFF 1978, TERRITO et al. 1976, SCHWABE et al. 1977)(vgl. S. 22 und 23).

XIII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der aktuelle Stand der Kenntnisse über das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) wiedergegeben, wie er sich aus der Literatur der letzten Jahre ergibt. Zusammenfassend lassen sich folgende Punkte herausstellen:

1. Das FMF ist eine seltene, genetisch bedingte, gehäuft bei bestimmten ethnischen Gruppen (Juden, Armeniern, Arabern, Türken) vorkommende Erkrankung, die durch rezidivierende akute Fieber- und Schmerzattacken und die Entwicklung einer Amyloidose gekennzeichnet ist.

2. Das FMF wird autosomal-rezessiv vererbt und vor dem 20. Lebensjahr klinisch manifest. Männer sind im Verhältnis 3:2 häufiger befallen als Frauen.

3. Im klinischen Verlauf des FMF lassen sich zwei voneinander unabhängige phänotypische Varianten unterscheiden: Phänotyp I, die häufigste Form, bei dem die Attacken vor der Amyloidose auftreten; und Phänotyp II, bei dem die Amyloidose das erste oft aber auch das einzigste Symptom ist. Der typische Symptomenkomplex ist charakterisiert durch kurzdauernde (1-3 Tage), in unregelmäßigen Abständen wiederkehrende Fieberschübe (bis 40° C) begleitet von einer akuten Polyserositis, die sich in Abhängigkeit vom Befall der serösen Häute als Peritonitis (in 95 %) und/oder Pleuritis (in 40-87 %) und/oder Synovitis (in 35-75 %) äußern kann.

4. Die FMF-Attacken unabhängig von ihrer Art können sich in verschiedenen Zeitabständen wiederholen, wobei die Intervalle zwischen den einzelnen Anfällen sowohl von Fall zu Fall als auch beim einzelnen Patienten wechselnd sind.

5. Über die Häufigkeit des Vorkommens von Amyloidose bei FMF besteht keine übereinstimmende Meinung, die Angaben hierfür schwanken zwischen 0 und 61 %. Anhand von 1017 Fällen wurde eine durchschnittliche Amyloidoseinzidenz von 12 % gefunden, wobei sich in diesem Zusammenhang einerseits bestimmte ethnische Gruppen feststellen lassen, bei denen Amyloidose häufiger vorkommt (sephardische Juden, Türken), andererseits wiederum solche, die dieses Merkmal nur selten oder gar nicht aufweisen (aschkenasische Juden, Armenier, Araber). Klinisch stehen bei den Patienten mit einer FMF-Amyloidose die von den Nieren ausgehenden Symptome im Vordergrund, wobei zunächst eine geringgradige Proteinurie auffällt. Im weiteren Verlauf kommt es dann zum nephrotischen Syndrom, zu dem früher oder später eine Niereninsuffizienz hinzutritt. In 80 % der Fälle wird diese Amyloidose vor dem 40. Lebensjahr klinisch manifest und führt in der Regel dann nach 2 bis 10 Jahren zum Tode an Nierenversagen.

6. Zwischen dem Auftreten von Amyloidose und dem Zeitpunkt, der Zahl und Schwere der Attacken besteht kein gesicherte Zusammenhang. Der jeweilige Zeitabstand zwischen der ersten Attacke und dem Auftreten von Amyloidose ist von Fall zu Fall wechselnd, er kann 1 bis 30 Jahre betragen, gewöhnlich aber 5 bis 15.

7. Die Diagnosestellung des FMF wird anhand folgender Kriterien gestellt: a) Rekurrierende, 1-3 Tage dauernde Fieberattacken, begleitet von Peritonitis, Pleuritis, Arthritis oder erysipelähnlichen Erythemen. b) Bevorzugung bestimmter ethnischer Gruppen, wie Juden, Armenier, Araber, Türken. c) Positive Familiengeschichte. d) Erstmanifestationsalter vor dem 20. Lebensjahr. e) Autosomal-rezessiver Vererbungsmodus. f) Remission während einer Schwangerschaft. g) Positives Ansprechen auf Colchicin-Therapie. h) Vorhandensein von Amyloidose.

Laborchemisch lassen sich während der Attackenphasen folgende Veränderungen feststellen: Gering beschleunigte Blutsenkung; mäßige Leukozytose mit Linksverschiebung; Verminderung der Albumine; Vermehrung der Gamma-, alpha-2- (Haptoglobine, Coeruloplasmine) und beta-2-Globuline; Vermehrung des Plasmafibrinogens und Vorhandensein von C-reaktivem Protein, sowie Erhöhung von IgM, IgG und der zyklischen Nukleotide. Zur Diagnose der generalisierten Amyloidablagerungen des FMF führt der histologische Schnitt des Biopsiematerials entnommen den Schleimhäuten des Magen-Darm-Kanals (z.B. Rektoskopie).

8. Patho-histologisch ergibt sich, außer wenn Amyloidose vorliegt, niemals ein bedeutender krankhafter Befund. Die Amyloidniederschläge entsprechen einer generalisierten periretikulären Ablagerungsform, die aus dem sog. Amyloid A gebildet werden.

9. Eine spezifische Therapie des FMF gibt es nicht. Einzig eine Langzeitbehandlung mit niedrig dosiertem Colchicin ist erfolgversprechend und führt weitestgehend nebenwirkungsfrei zur signifikanten Anfallsreduzierung (optimale Tagesdosis 1,0-1,8 mg). Diese Medikation hat auch Einfluß auf die Amyloidose, was sich in Rückbildung der Proteinurie und Remission des nephrotischen Syndroms äußert. Auch eine intermittierende Colchicin-Therapie weist hohe Effizienz auf.

10. Die Durchführung einer Dauerdialyse ist bei den meisten terminalen Niereinsuffizienzen infolge Amyloidnephropathie erforderlich. Durch diese Behandlungsmaßnahmen wird aber die Amyloidose nicht wesentlich beeinflußt, da sie in anderen Organen weiterfortschreitet und schließlich zu deren Insuffizienz führt. Auch Amyloidablagerungen in den Nierentransplantaten kommen vor, wogegen eine routinemäßige postperative Weiterbehandlung mit Colchicin keinen sicheren Schutz bietet.

11. Das FMF ist ein "lifetime disorder", welches eine gute Prognose hat, und wenn sich keine Amyloidose hinzugesellt, ist mit einer normalen Lebenserwartung zu rechnen. Prognostische Aussagen haben sich aber fast ausschließlich an der bereits aufgetretenen Amyloidose zu orientieren. Diese wird in der Regel vor dem 40. Lebensjahr klinisch manifest und führt dann nach 2 bis 10 Jahren zum Tode an Nierenversagen.

12. Über die Ätiologie und Pathogenese des FMF weiß man bis heute nichts Sicheres. Sowohl die Amyloidose als auch die anderen Symptome des FMF werden als angeborene Stoffwechselanomalie angesehen. In der Pathogenese könnten Störungen der Leukozytenfunktion und immunologische Phänomene eine wichtige Rolle spielen.

XIV. LITERATURVERZEICHNIS

ADAM A.
Genetic diseases among Jews.
Isr. J. Med. Sci. 9, 1383-92 (1973)

ANDRADE C., ARAKI S., BLOCK W., COHEN A.S., JACKSON C.E.
Hereditary Amyloidosis.
Arth. Rheum. 13, 902 (1970)

ALKALAY J., SHENFIELD E.
Familial periodic disease with renal damage.
J.A.M.A. 170, 653 (1959)

ALKALAY L.J.
Indomethacin in Familial Mediterranean Fever.
Lancet 2, 606-7 (1972)

ALTHAUSEN T.L., DEAMER W.C., KERR W.J.
The false acute abdomen; Henoch's purpura and abdominal allergy.
Ann. Surg. 106, 242 (1937)

ARMENIAN H.K., KHACHADURIAN A.K.
Familial paroxysmal polyserositis. Clinical and laboratory findings in 120 cases.
J. Med. Liban. 26, 605-14 (1973)

AZIZI E., FISCHER B.K.
Cutaneous manifestations of Familial Mediterranean Fever.
Arch. Dermatol. 112, 364-6 (1976)

BAKIR F.
Periodic Peritonitis. Present Management and Future Prospects.
Arch. Intern. Med. 139, 781-3 (1979)

BAKIR F., MURTADHA M.
Periodic peritonitis. Report of 41 cases without amyloidosis.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 65, 676-8 (1975)

BAR-ELI M., GALLILY R., LEVY M., ELIAKIM M.
Monocyte function in familial Mediterranean fever.
Am. J. Med. Sci. 274, 265-70 (1977)

BAUMAL A., KANTOR I.
Urticaria and Dermographism with Familial Mediterranean Fever.
Arch. Dermatol. 84, 631 (1961)

BEN ARI J., ZIOTNIK M., OREN A., BERLYNE G.M.
Dialysis in Renal Failure Caused by Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever.
Arch. Intern. Med. 136, 449 (1976)

BENSON M.D., SKINNER M., COHEN A.S.
Amyloid deposition in a renal transplant in familial Mediterranean fever.
Ann. Intern. Med. 87, 31-4 (1977)

BERGMAN F., WARMENIUS S.
Familial Perireticular Amyloidosis in a Swedish Family.
Amer. J. Med. 45, 601-6 (1968)

BICKEL G., LASSERRE R.
La maladie de Siegal-Cattan-Mamou.
Schweiz. med. Wchnschr. 87, 5 (1957)

BITTAR E., NAFFAH J., NASR W., KHOURY K.
La maladie périodique (Polysérite paroxystique familiale). A propos de 52 cas. Periodic disease (Familial paroxysmal polyseritis). 52 cases.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 43, 267-72 (1976)

BLUM A., GAFNI J., SOHAR E., SHIBOLET S., HELLER H.
Amyloidosis as the sole manifestation of familial Mediterranean fever (FMF).
Ann. Intern. Med. 57, 795 (1962)

BODEL P., DILLARD M.
Suppression of Periodic Fever with Estrogen.
Arch. Intern. Med. 131, 189 (1973)

BONDY P., COHN G.L., CASTIGLIONE C.
Etiocholanolone fever: a clinical entity.
Am. Physicians 73, 186 (1960)

BOUCHAT J., MEMIN Y., ANDRÉ J., SABY G., CONRAD J.
Contribution Fluoro-Angiograohique A L'Étude Des Manifestations Oculaires De La Maladie Périodique.
Ann. Ocul. (Paris) 203, 821-4 (1970)

BRANSKI D., GROSS-KIESELSTEINE, ABRAHAMOV A.
Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever
Clin. Pediatr. (Phila.) 17, 14-5 (1978)

BRICK I.B., CAJIGAS M.
Benign Paroxysmal Peritonitis: Surgical and Histologic Findings.
New Engl. J. Med. 244, 786-90 (1951)

BRASS H., KLEIN H., BRUSS H., LAPP H., HEINTZ R., ANGELKORT B.
Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber.
Dtsch. med. Wschr. 101, 201-4 (1976)

BREMNER W.J., PAULSEN C.A.
Colchicine and testicular function in man.
N. Engl. J. Med. 294, 1384 (1976)

BRODEY P.A., WOLFF S.M.
Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever.
Radiology 114, 331-3 (1975)

BRUES A.M., COHEN A.
Effects of colchicine and related substances on cell division.
Biochem. J. 30, 1363-68 (1936)

CARR A.
Colchicine Toxicity.
Arch. Intern. Med. 115, 29 (1965)

CATTAN R., MAMOU H.
14 cas de maladie périodique dont 8 compliqués de néphropathies.
Bull. et mém. Soc. méd. hop. (Paris) 67, 1104 (1951)

CATTAN R.
Maladie périodique: Dix observations et deux hypothèses.
Bull. Soc. Méd. (Paris) 70, 43 (1954)

CATTAN R., KHAYAT G., HIRSCH-MARIE H.
Notre expérience actuelle de la maladie dite périodique.
Bull. Soc. Méd. (Paris) 78, 1137 (1962)

CATTAN D.
Maladie périodique.
La Nouvelle Presse Médicale 4, 887 (1975)

CHAQUAT Y., TORMEN J.P., GODEAU P., CAMUS J.P., et al.
Marqueurs HLA chez les sujets atteints de maladie périodique.
Nouv. Presse Med. 6, 2949-53 (1977)

CHAQUAT Y., TORMEN J.P., HORS J., DAUSSET J.
HLA et maladie périodique.
Rev. Rheum. Mal. Osteoartic. 44, 703-8 (1977)

CHRISTODOULOU G.N., MADIANOS M.G., STEFANIS C.N., LOUKOPOULOS D.L.
Lithium prophylaxis in familial Mediterranean fever.
Am. J. Psychiatry 136, 1082-3 (1979)

COHEN T.
Genetic markers in migrants to Israel.
Isr. J. Med. Sci. 7, 1509-14 (1971)

COHEN M.M., LEVY M., ELIAKIM M.
A cytogenic evaluation of long-term colchicine therapy in the treatment of familial Mediterranean fever.
Am. J. Med. Sci. 274, 147-52 (1977)

COCKSEY D.E., GIRARD K.
Temporomandibular joint synovitis with effusion in familial Mediterranean fever.
Oral. Surg. 47, 123-6 (1979)

D'ESHOUGUES J.R., GRIGUER P., GILLE C.
La chloroquine, medicament de la maladie périodique.
Algérie Med. 64, 319-31 (1960)

DINARELLO C.A., WOLFF S.M., GOLDFINGER S.E., DALE D.C., ALLING D.W.
Colchicine therapy for familial Mediterranean fever.
N. Engl. J. Med. 291, 934 (1974)

DINARELLO C.A., CHUSID M.J., FAUCI A.S., et al.
Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with familial Mediterranean fever.
Arthritis Rheum. 19, 618-22 (1976)

DOR J.F., CLAUVEL J.P., DEGOS L., MONGIN F.
Hématome péri-rénal spontané au cours d'une maladie périodique. 3 observations.
Nouv. Presse Med. 8, 1927-9 (1979)

ECONOMOPOULOS P., GABRIEL P., KANDYLAS J., ZEVGOLATIS C.
Fievre méditerranéenne familiale. A propos de 7 observations grecques.
Med. Chir. Dig. 5, 345-7 (1976)

EHRENFELD E., ELIAKIM M., RACHMILEWITZ M.
Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever; periodic disease). A report of fifty-five cases.
Am. J. Med. 31, 107 (1961)

EHRENFELD E., POLISHUK M.D.
Gynecological Aspects of Recurrent Polyserositis.
Isr. J. Med. Sci. 6, 9 (1970)

EHRLICH G.E.
Colchicine for familial Mediterranean fever (letter).
N. Engl. J. Med. 288, 798 (1973)

EHRLICH H.P., BORNSTEIN P.
Microtubules in transcellular movement of procollagen.
Nature, New Biology 238, 257 (1972)

ELIAKIM M.
Incidence of amyloidosis in recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever).
Isr. J. Med. Sci. 6, 2 (1970)

ELIAKIM M., BENTAL E.
Recurrent polyserositis. Electroencephalographic changes.
Arch. Intern. Med. 108, 91 (1961)

ELIAKIM M., EHRENFELD E.N.
Electrocardiographic changes in recurrent polyserositis.
Am. J. Cardiol. 7, 517 (1961)

ELIAKIM M., LICHT A.
Colchicine-aspirin for recurrent polyserositis.
Lancet 2, 1333 (1973)

ELIAKIM M., RACHMILEWITZ M., ROSENMANN E., NIV A.
Renal manifestations in recurrent polyserositis (FMF)
Isr. J. Med. Sci. 6, 228-45 (1970)

ELIAHOU H.E., IAINA A., REISIN E., SHAPIRA J.
Probability of survival in hypertensive and nonhypertensive patients on maintenance hemodialysis.
Isr. J. Med. Sci. 13, 33-8 (1977)

EREK E., ONEN K., MUEFTUEOGLU A., ULKUE U., AKOKAN G.
Familial Mediterranean fever and nephrotic syndrome in Turkey.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 15, 506-14 (1978)

FARID Z., HASSAN A., TRABOLSI B.
Letter: Colchicine and Periodic Peritonitis.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 70, 90 (1976)

FERREIRA N.R., BOUNICONTI A.
Trisomy after colchicine therapy.
Lancet 2, 1304 (1968)

FERREIRA N.R., BOUNICONTI A., FROTA-PESSOA O.
Colchicine therapy and aneuploid cells.
Rev. Bras. Pesqui. Med. Biol. 6, 141-48 (1973)

FERREIRA N.R., FROTA-PESSOA D.
Trisomy after colchicine therapy.
Lancet 1, 1160 (1969)

FERRAND M., WILDOCHER D.
Maladie périodique.
Algérie Med. 58, 19 (1954)

FOX M., MORELLI H.
Periodic fever with renal amyloidosis.
N. Engl. J. Med. 263, 669 (1960)

FRENCH D.J., LEEB CH.S., JECHT E.W.
Reduction in sperm output by febrile attacks of
familial Mediterranean fever. A case report.
Fertil. Steril. 24, 490-3 (1873)

FRENSDORFF A., SHIBOLET S., LAMPRECHT S., et al.
Plasma proteins in familial Mediterranean fever.
Clin. Chim. Acta 10, 106-13 (1964)

FRENSDORFF A., SCHAR E., HELLER H.
Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever.
Ann. Intern. Med. 55, 448-55 (1961)

GAFNI J., RAVID M., SOHAR E.
The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever.
A population study.
Isr. J. Med. Sci. 4, 995 (1968)

GAFNI J., MISSMAHL H.P., SOHAR E., HELLER H.
The histological pattern of the amyloidosis of
familial Mediterranean fever (FMF).
Proc. Tel. Hashomer Hosp. 1, 73 (1962)

GALE A., LEVIN M.E.
Pericarditis and auricular fidrillation. Occurrence
in familial Mediterranean fever.
Arch. Intern. Med. 112, 234 (1963)

GARSSE L.G.
Een geval van familial Mediterranean fever met verhoodge waarden ongeconjugeerd etiocholanolone in het plasma tijdens de koortsperioden.
Acta Clin. Belg. 26, 36-43 (1971)

GAZIT E., ORGAD S., PRAS M.
HLA Antigen in Familial Mediterranean Fever.
Tissue Antigens 9, 273-75 (1977)

GEMME G., RUFFA G., BONIOLI E., MANGIANTE G.
La febbre familiare mediterranea (malattia periodica).
Minerva Pediatr. 28, 1650-3 (1976)

GOLDFINGER S.E.
Colchicine for Familial Mediterranean Fever (letter).
N. Engl. J. Med. 287, 1302 (1972)

GOLDFINGER S.E.
Colchicine for Mediterranean fever.
N. Engl. J. Med. 290, 56 (1974)

GOLDFINGER S.E.
Familial Mediterranean Fever. A Progress Report.
West. J. Med. 127, 40-1 (1977)

GOLDSTEIN R.C., SCHWABE A.D.
Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever. A Controlled, Double-Blind Study.
Ann. Intern. Med. 81, 792-4 (1974)

HAMED M.A., ABDEL-AZIZ H.M., ABDEL-AZIZ T.M.
Familial Mediterranean fever in Egypt.
J. Egypt. Med. Assoc. 54, 469-88 (1971)

HANSEN B.A., IVERSEN J.
Et tilfaelde af familiaer middelhavsfeber.
Ugeskr. Laeger. 141, 2903-4 (1979)

HASSAN A., TRABOLSI B., FARID Z.
Colchicine for familial Mediterranean fever.
N. Engl. J. Med. 290, 973 (1974)

HEGGLIN R., SIEGENTHALER W.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Verlag G. Thieme Stuttgart, 14. Aufl., 6.55 (1980)

HELLER H., SOHAR E., KARIV I., SHERF L.
Familial Mediterranean fever.
Harefuah 48, 91 (1955)

HELLER H., SOHAR E., GAFNI J., HELLER J.
Amyloidosis in familial Mediterranean fever.
Arch. Intern. Med. 107, 539 (1961)

HELLER H., SOHAR E., SHERF L.
Familial Mediterranean Fever.
Arch. Intern. Med. 102, 50-71 (1958)

HELLER H., GAFNI J., MICHAELI D., et al.
The arthritis of familial Mediterranean fever.
Arthritis Rheum. 9, 1 (1968)

HERNESS D., MAKIN M.
Articular damage in familial Mediterranean fever.
Report of four cases.
J. Bone Joint Surg. 57, 265-7 (1975)

HOEFNAGEL C. A., NAUTA E.H.
Colchicinetherapie bij familial Mediterranean fever.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 122, 1284-8 (1978)

HOLLANDER M.C.
Arthritis and Allied Conditions.
Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 8th Edition 826, (1972)

HOVSEPIAN J.M.
Colchicine for familial Mediterranean fever.
(periodic peritonitis) - Concl. (letter).
N. Engl. J. Med. 290, 97 (1974)

HURWICH B., SCHWARTZ J., GOLDFARB S.
Record survival of siblings with familial Mediterranean
fever, phenotypes one and two.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 125, 308 (1970)

IGNACZAK T.F., SIPE J.D., LINKE F.P., GLENNER G.G.
Immunochemical studies on the nature of the serum
component (SAA) related to secondary amyloidosis.
J. Lab. Clin. Med. 89, 1092-1104 (1977)

ISMAJOVICH B., ZEMER D., REVACH M., SERR M.B., et al.
The causes of sterility in females with familial
Mediterranean fever.
Fertil. Steril. 24, 844-7 (1973)

JACOB E.T., BAR-NATHAN N., SHAPIRA Z., GAFNI J.
Renal Transplantation in the Amyloidosis of Familial
Mediterranean Fever. Experience in ten cases.
Arch. Intern. Med. 139, 1135-8 (1979)

JONES M.B., ADAMS J.M., PASSER J.A.
Amyloidosis in a Renal Allograft in Familial
Mediterranean Fever.
Ann. Intern. Med. 579-80 (1977)

KALINER M.
Human lung tissue and anaphylaxis - evidence that cyclic
nucleotides modulate the immunologic release of mediators
through effacts on microtubular assembly.
J. Clin. Invest. 60, 951 (1977)

KATZ A., PRUZANSKI W.
Newer concepts of amyloidogenesis (E).
Can. Med. Assoc. J. 2, 672 (1976)

KATZ A., WEICKER-THORNE J., PAINTER R.H.
The relationship of a serum protein, C1T, to a common nonfibrillar constituent of amyloid (P component) as revealed by immunohistochemical studies.
Am. J. Pathol. 88, 679-98 (1977)

KEDAR I., RAVID M., SOHAR E., GAFNI J.
Colchicine inhibition of casein-induced amyloidosis in mice.
Isr. J. Med. Sci. 10, 787 (1974)

KILLEN D.A.
In vivo response of mouse lymphocytes to phytohemagglutinin and colchicine.
J. Surg. Oncol. 2, 125 (1970)

KLEIN E., POHLE H.D.
Periodische Pleuritis und Peritonitis.
Med. Welt 23, 1069-71 (1972)

LEHMAN T.J.A., HANSON V., KORNREICH H., et al.
HLA-B27 negative sacroiliitis: A manifestation of familial Mediterranean fever in childhood.
Pediatrics 61, 423 (1978)

LEHMAN T.J.A., PETERS R.S., SCHWABE A.D.
Long-term colchicine therapy of familial Mediterranean fever.
J. Pediatr. 93, 876-8 (1978)

LEJEUNE E., DAUMONT A., DEPLANTE J.P.
Association maladie périodique - spondylarthrite ankylosante.
Nouv. Presse Méd. 4, 2949-50 (1975)

LENDER M.
Heredofamilial amyloidosis: incidence in familial Mediterranean fever.
Am. J. Med. Sci. 268, 291-4 (1974)

LENDER M., ROSENBLUETH M.
Amyloidosis of the kidneys. Review of patients and literature.
S. Afr. Med. J. 49, 813-7 (1975)

LEVY M., ELIAKIM M.
Long-term colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever.
Br. Med. J. 2, 808 (1977)

LEVY M., YAFFE C.
Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment.
Fertil. Steril. 29, 667-8 (1978)

MALAWISTA S.E.
Colchicine: A common mechanism for its anti-inflammatory and antimitotic effects.
Arthritis Rheum. 11, 191 (1968)

MALKINSON F.D., LYNFIELD Y.L.
Colchicine alopecia.
I. Invest. Dermatol. 33, 371-83 (1959)

MAMOU H., CATTAN R.
La maladie périodique.
Semaine hôp. (Paris) 288, 1062 (1952)

MAMOU H.
Maladie périodique amylogène.
Semaine hôp. (Paris) 31, 388 (1955)

MAMOU H.
La maladie périodique.
Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1956

MAMOU H.
Etat actuel de la maladie périodique.
Presse méd. 78, 727-8 (1970)

MAMOU H.
Maladie périodique et etiocholanolone.
Presse méd. 78, 735-8 (1970)

MAMOU H.
Maladie périodique et troubles endocriniens.
Sem. hop. (Paris) 46, 2024-9 (1970)

MAMOU H.
Traitement de la maladie périodique par les
immuno-dépressurs.
Sem. hop. (Paris) 46, 2030-4 (1970)

MANCINI J.L.
Familial Paroxysmal Polyserositis, Phenotype I.
Am. Rev. Respir. Dis. 107, 461-3 (1972)

MANIALAWI M.
Colchicine for familial Mediterranean fever.
N. Engl. J. Med. 289, 752 (1973)

MANSOOR S.A.
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) und unspezifische
Desensibilisierung mit bakteriellen Antigenen.
Z. Allgemeinmed. 48, 1095-6 (1972)

McKINNEY W.R.
Colchicine for Mediterranean fever (letter).
N. Engl. J. Med. 288, 1301 (1973)

MELLINKOFF S.M., SCHWABE A.D., LAWRENCE J.S.
A dietary treatment for familial Mediterranean fever.
Arch. Intern. Med. 108, 80-5 (1961)

MERLIN H.E.
Azoospermia caused colchicine, a case report.
Fertil. Steril. 23, 180 (1972)

MICHAELSON I., ELIAKIM M., RACHMILEWITZ M., EHRENFELD E.
Fundal changes resembling colloid bodies in recurrent polyserositis (periodic disease).
Arch. Ophthal. 62, 1-4 (1959)

MILLER E.E., BOWERMAN D.L.
Glomerulitis and factor VII deficiency in Familial Mediterranean Fever.
Rocky Mt. Med. J. 73, 25-30 (1976)

MISSMAHL H.P.
Das familiäre Mittelmeer-Fieber.
Dtsch. Med. Wochenschr. 86, 2289 (1961)

MISSMAHL H.P.
Erbbedingte generalisierte Amyloidosen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 89, 709-12 (1964)

MISSMAHL H.P., BÖHMER R.
Amyloidosen.
Dtsch. Ärzteblatt 46, 2173-78 (1981)

MONNET M.P.
Première observation lyonaise autochtone (publiée) de la maladie périodique.
Lyon méd. 88, 291 (1956)

MÖSSNER G., HUSMANN F.
Rezidivierende Fieberschübe.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98, 451 (1973)

MORRIS J.M., VAN WAGENEN G., HURTEAU G.D., et al.
Compounds interfering with ovum implantation and development: Alkaloids and antimetabolites.
Fertil. Steril. 18, 7 (1967)

NAFFAH J., BITTAR E., NASR W., KHOURY K.
Étude génétique de la polysérite paroxystique familiale.
Nouv. Presse Med. 4, 1031-3 (1975)

NAIDUS R.M., RODVIEN R., MIELKE CH.
Colchicine toxicity: A multisystem disease.
Arch. Intern. Med. 137, 394 (1977)

NICHOLS E.A., REDER R.F.
Familial Mediterranean Fever.
Am. J. Dis. Child. 132, 1209-10 (1978)

NIK-AKHTAR B., HANJANI A.A., FAMILI H., KAMALIAN N.
Amyloidosis as a manifestation of familial mediterranean fever in siblings.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 65, 676-8 (1971)

NIMOITYN P., LASKER N., SORIANO R.Z.
Detection of urinary amyloid in familial mediterranean fever.
Br. Med. J. 2, 284 (1976)

NUGENT F.
Periodic disease.
Med. Clin. N. Amer. 371, 50 (1966)

OGANESYAN L.A., FARMANYAN A.K., AVETISYAN B.A.
On the problem of the so-called periodic disease.
Klin. Med. (Moscow) 43, 19 (1965)

ÖZER F.L., KAPLAMAN E., ZILELI S.
Familial Mediterranean fever in Turkey.
Am. J. Med. 50, 336-9 (1971)

OZDEMIR A.I., SOKMEN C.
Familial Mediterranean Fever Among the Turkish People.
Am. J. Gastroenterol. 51, 311 (1969)

PAYKOC Z., SÜMER N., ERTAN A., AKIT A.
Cyclic nucleotides in familial Mediterranean fever.
N. Engl. J. Med. 300, 1160-1 (1979)

POHREH S., BERLYNE G.M.
Renal Protein Clearences and Selectivity of Proteinuria in Renal Amyloid Complicating Familial Mediterranean Fever.
Nephron 13, 221-9 (1974)

PRIEST R.J., NIXON R.K.
Familial recurring polyserositis: A disease entity.
Ann. Intern. Med. 51, 1253 (1959)

PRYOR D.S., COLEBATCH H.J.
Familial Mediterranean fever with involvement of the lungs.
Aust. Nz. J. Med. 1, 255-61 (1971)

RACHMILEWITZ M., EHRENFELD E.N., ELIAKIM M., MICHAELSON I.
Tuberculin hypersensitivity and chroical findings in recurrent polyserositis. Periodic disease.
Harefuah 53, 316 (1957)

RACHMILEWITZ M., EHRENFELD E.N., ELIAKIM M.
Recurrent polyserositis.
J. A. M. A. 171, 2355 (1959)

RAPPAPORT K., LARSON D., OVERTON R.W.
Familial Mediterranean Fever.
J. Iowa. Med. Soc. 69, 11-3 (1979)

RAVID M., ROBSON M., KEDAR (KEIZMAN) I.
Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis.
Ann. Intern. Med. 87, 568-70 (1977)

RAVID M., SOHER E.
Intestinal Malabsorption: First Manifestation of Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever.
Gastroenterology 66, 446-9 (1974)

RAVIV U., RUBINSTEIN A., SCHOENFEL A.E.
Pericarditis in familial Mediterranean fever.
Am. J. Dis. Child. 116, 442 (1968)

REICH CH., FRANKLIN E.C.
Familial Mediterranean Fever in an Italian Femily.
Arch. Intern. Med. 125, 337 (1970)

REIMANN H.A.
Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia.
J. A. M. A. 136, 239-44 (1948)

REIMANN H.A.
Periodic disease.
Medicine 30, 219 (1951)

REIMANN H.A., MOADIE J., SEMERDJIAN S., SAHYOUN P.F.
Periodic peritonitis — heredity and pathology. Report of 72 cases.
J. A. M. A. 154, 1254 (1954)

REIMANN H.A.
Periodic Diseases.
F.A. Davis Co., Philadelphia, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963 pp. 28-29.

REIMANN H.A.
Periodic disease in the aged.
Geriatrics 24, 146 (1969)

REIMANN H.A.
Colchicine for Mediterranean fever (letter).
N. Engl. J. Med. 288, 1301 (1973)

REIMANN H.A.
Colchicine for familial Mediterranean fever (periodic peritonitis) — Concl. (letter).
N. Engl. J. Med. 290, 973 (1974)

REIMANN H.A.
Colchicine for periodic peritonitis.
J. A. M. A. 231, 64-6 (1975)

REIMANN H.A.
Periodic Peritonitis, Amyloidosis and Colchicine.
Ann. Clin. Lab. Sci. 9, 16-7 (1979)

REUBEN A., HIRSCH M., BERLYNE G.M.
Renal vein thrombosis as the major cause of renal failure in familial Mediterranean fever.
Q. J. Med. 46, 243-58 (1977)

RUBINGER D., FRIEDLAENDER M.M., POPOVTZER M.M.
Amelioration of familial Mediterranean fever during hemodialysis.
N. Engl. J. Med. 301, 142-4 (1979)

SAVI M., ASINARI G., GAUDINO V., NERI T.M.
Febbre Mediterranea Familiare. Evidenza per una patogenesi autoimmune.
Minerva Med. 69, 1849-53 (1978)

SAVI M., ASINARI G., GAUDINO V., OLIVETTI G., NERI T.M.
Unusual Immunologic Findings in Familial Mediterranean Fever.
Arch. Intern. Med. 138, 644-45 (1978)

SCHOLTEN J.H., SLIKKE L.B., RUINEN L., MANDEMA E.
A case of recurrent polyserositis with amyloidosis and steatorrhoea in a dutch boy.
Folia. Med. Neerl. 14, 130-8 (1971)

SCHWABE A.D., PETERS R.S.
Familial Mediterranean fever in Armenians.
Analysis of 100 cases.
Medicine (Baltimore) 53, 453-62 (1974)

SCHWABE A.D., TERASAKI P.I., BARNETT E.V., TERRITO M.E., KLINENBERG J.R.
Familial Mediterranean fever - recent advances in pathogenesis and management.
West. J. Med. 127, 15 (1977)

SCHWARTZ J.
Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation.
Ann. Intern. Med. 53, 407 (1960)

SHAMIR H., PRAS M., SOHAR E., GAFNI J.
Cryofibrinogen in Familial Mediterranean Fever.
Arch. Intern. Med. 134, 125-6 (1974)

SHAMMAA M.H.
Armenian disease.
N. Engl. J. Med. 257, 218 (1957)

SHEBA C.
Jewish migration in its historial perspective
Isr. J. Med. Sci. 7, 1333-41 (1971)

SHIBOLET S., GAFNI J.
Fatal malabsorption syndrome in FMF amyloidosis.
Proc. Tel-Hashomer Hosp. 3, 117-8 (1964)

SHIRAHAMA T., COHEN A.S.
Blockage of amyloid induction by colchicine
in an animal model.
J. Exp. Med. 140, 1102 (1974)

SIEGAL S.
Benign paroxysmal peritonitis.
Ann. Intern. Med. 23, 1 (1945)

SIEGAL S.
Familial Paroxysmal Polyserositis.
Analysis of 50 cases.
Am. J. Med. 36, 893-918 (1964)

SIGUIER F., ZARA M., FUNCK-BRENTANO J.L., LAGRUE G.
Réflexions sur la maladie dite périodique.
Sem. hôp. (Paris) 29, 3649 (1953)

SIMON G., MARBACH J.J.
Familial Mediterranean Fever With Temporomandibular
Joint Arthritis.
Pediatrics 57, 810 (1976)

SISO C., VINYES-M A., BADRINAS F., CARRERA M.
Estudio de una familia española afecta de
fiebre Mediterranea familiar.
Rev. Clin. Esp. 144, 297-9 (1977)

SKRINSKAS G., BEAR R.A., MAGIL A., LEE K.Y.
Colchicine therapy for nephrotic syndrome due to familial Mediterranean fever.
Can. Med. Assoc. J. 117, 1416-7 (1977)

SNEH E., PRAS M., MICHAELI D., SHANIN N., GAFNI J.
Protracted Arthritis in Familial Mediterranean Fever.
Rheumatol. Rehabil. 16, 102-6 (1977)

SOHAR E., PRAS M., HELLER J., HELLER H.
Genetics of familial Mediterranean fever.
Arch. Intern. Med. 107, 529 (1961)

SOHAR E., GAFNI J., CHAIMOV M., et al.
Low-fat diet in familial Mediterranean fever.
Arch. Intern. Med. 110, 150-4 (1962)

SOHAR E., GAFNI J., PRAS M., HELLER H.
Familial Mediterranean Fever. A Survey of 470 Cases and Review of the Literature.
Am. J. Med. 43, 227-53 (1967)

SOHAR E., PRAS M., HELLER H.
Genetics of familial Mediterranean fever (FMF): A disorder with recessive inheritance in non-Ashkenazi Jews and Armenians.
Arch. Intern. Med. 107, 529-38 (1969)

SOKMEN C., ÖZDEMIR A.I.
Familial Mediterranean fever in Turkey.
A. Ü. Tip. Fakültesi Mec. 25, 1292 (1972)

STAHL N., WEINBERGER A., BENJAMIN D., PINKHAS J.
Fatal colchicine poisoning in a boy with familial Mediterranean fever.
Am. J. Med. Sci. 278, 77-81 (1979)

STEIN H., YAROM R., MAKIN M.
Synovitis of Familial Mediterranean Fever.
Virchows Arch. A. 367, 263 (1975)

TANEJA A., YOHANAN M.D.
Familial Mediterranean fever in India.
Indian. Pediatr. 15, 1051-4 (1978)

TERRITO M.C., PETERS R.S., CLINE M.J.
Leukocyte function in familial Mediterranean fever.
Am. J. Hematol. 1, 307-11 (1976)

TORSTENSSON S.
Recurrent fever, abdominal pain of unknown origin among immigrants.
Lakartidningen 75, 2046-7 (1978)

VAN DEN BERG B., FRENKEL M.
Koorts, "acute buik" en pijnlijke gewrichten bil migranten uit het Middellandse-Zeegebied
Ned. Tijdschr. Geneeskd. 122, 1281-3 (1978)

VINOGRADOVA O.M.
Kliniko-rentgenologicheskie izmeneniia pri torakalnom variante periodicheskoi bolezni.
Sov. Med. 32, 31-4 (1969)

WALLACE S.L., OMOKOKU B., ERTEL N.H.
Colchicine plasma levels.
Am. J. Med. 48, 443-8 (1970)

WALLACE S.L.
Colchicine.
Semin. Arthr. Rheum. 3, 369 (1974)

WOLFF S.M., DINARELLO C.A., DALE D.C., et al.
Colchicine therapy of familial Mediterranean fever.
Clin. Res. 22, 567 (1974)

WOLFF S.M.
Familial Mediterranean Fever: A Status Report.
Hosp. Pract. 13, 113-5, 120-3 (1978)

YORAN C., WEBER H., GILAT T.
Studies of gastrointestinal function in amyloidosis
of familial Mediterranean fever.
Scand. J. Gastroenterol. 4, 275-9 (1969)

YÜ T., GUTMAN A.B.
Efficacy of colchicine prophylaxis in gout.
Ann. Intern. Med. 55, 179 (1971)

ZEMER D., REVACH M., PRAS M., MODAN B., SCHOV S.,
SOHAR E., GAFNI J.
A controlled trial of colchicine in preventing attacks
of familial Mediterranean fever.
N. Engl. J. Med. 291, 932 (1974)

ZEMER D., PRAS M., SOHAR E., GAFNI J.
Colchicine in familial Mediterranean fever (letter).
N. Engl. J. Med. 294, 170-1 (1976)

ZEMER D., CABILI S., REVACH M., SHAHIN N.
Constrictive pericarditis in familial Mediterranean fever.
Isr. J. Med. Sci. 13, 55-8 (1977)

ZUCCHELLI P., FUSAROLI M., SASDELLI M., BACCERANI G.
L'amiloidosi renale da malatti aperiodica.
Osservazione di due casi.
Minerva Nefrol. 17, 109-12 (1970)

LEBENSLAUF

Am 1. April 1941 wurde ich, Dieter Peter Kern, als Sohn des Druckereiingenieurs Franz Kern und seiner Ehefrau Florentine, geborene Psiorz, in Döbern (Schlesien) geboren.

Volksschule und Gymnasium besuchte ich in Breslau (heute Wroclaw, Polen), wo ich am 6. Juni 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß daran studierte ich, bis zu meiner Umsiedlung in die Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1966, Chemie und Medizin an der Universität Breslau. Im Wintersemster 1966/67 setzte ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen fort und schloß dieses dort am 3. August 1973 mit der ärztlichen Prüfung ab. Nach der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 13. November 1975 die Approbation als Arzt.

Anschließend war ich insgesamt 4 Jahre in der Chirurgie und 2 Jahre in der Inneren Medizin als Assistenzarzt tätig. Zur Zeit befinde ich mich in der Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin und bin in einer Landarztpraxis beschäftigt.